

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
am Fachbereich Universitätsklinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. E.-O. Riecken

**Untersuchung zur allergischen Diathese
an einem ambulanten Patientengut
von 2459 Atopikern**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Herbert Meyer
aus Altencelle (Celle)

1904



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
am Fachbereich Universitätsklinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. E.-O. Riecken

UNTERSUCHUNG ZUR ALLERGISCHEN DIATHESE
AN EINEM AMBULANTEN PATIENTENGUT VON 2459 ATOPIKERN

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Herbert Meyer

aus Altencelle (Celle)

Referent: Prof. Dr. med. H. Michel

Korreferent: Prof. Dr. med. G. Stüttgen

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin**

Promoviert am 4.7.1984

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
1. Einführung	7
1.1. Themenbezogener medizinhistorischer Rückblick und Klärung problemrelevanter Begriffe	7
1.1.1. Anaphylaxie - Allergie - Atopie	7
1.1.2. Konstitution - Disposition - Diathese	9
1.2. Neuere Entwicklung und aktueller Stand der Erforschung von biochemischen Grundlagen	11
1.2.1. Aktivierung und Mechanismus der allergischen Sofortreaktion bei Atopien	11
1.2.2. Immungenetik und HLA-System	26
1.3. Vorliegende Untersuchungen zur allergischen Diathese	42
1.3.1. Vorliegende Zwillingsuntersuchungen	43
1.3.2. Vorliegende Familienuntersuchungen und Populationsstudien	48
1.3.2.1. Zur familiären Belastung und zum Erbgang	48
1.3.2.2. Zur Korrelation verschiedener Allergieformen	72
1.3.2.3. Zur Alters- und Geschlechtsabhängigkeit	100
1.3.2.4. Zur Abhängigkeit vom Geburtsmonat	120
1.4. Problemstellung	127
2. Hauptteil	130
2.1. Material	130
2.2. Methodik	131
2.3. Allgemeine Charakterisierung des Patientengutes	134
2.3.1. Aufnahmejahr (incl. Betrachtung der Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums)	134
2.3.2. Morbiditätsraten der einzelnen Erkrankungen (incl. Betrachtung der Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums)	137
2.3.3. Anteil von positiven Hauttestungen bei den einzelnen Erkrankungen	139
2.3.4. Anteil von Antigenspektrumverbreiterern an der Gesamtheit der jeweils Hauttestpositiven bei den einzelnen Erkrankungen	140
2.3.5. Anteil von vor dem 14. Lebensjahr Erkrankten bei den einzelnen Erkrankungen (incl. Betrachtung der Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums)	141

2.3.6.	Aufnahmealter (incl. Betrachtung der Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigen-spektrums)	143
2.3.7.	Geschlecht (incl. Betrachtung der Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums)	147
2.4.	Spezielle statistische Analysen und Diskussion der Resultate	149
2.4.1.	Darstellung der einzelnen Erkrankungen und Einfluß der jeweils spezifischen familiären Belastung und des Geschlechts	149
2.4.1.1.	Pollinose	149
2.4.1.2.	Allergische Rhinitis	156
2.4.1.3.	Rezidivierende Konjunktivitis	162
2.4.1.4.	Asthma bronchiale	167
2.4.1.5.	Rezidivierende oder chronische Bronchitis	172
2.4.1.6.	Neurodermitis (incl. Milchschorf als infantile Phase)	177
2.4.1.7.	Urtikaria	185
2.4.1.8.	Quincke-Ödem	189
2.4.1.9.	Rezidivierende Stomatitis	192
2.4.1.10.	Rezidivierendes Zungenbrennen und Brennen der Mundschleimhaut	194
2.4.1.11.	Nahrungsmittelallergie	196
2.4.1.12.	Kontaktallergie	200
2.4.1.13.	Arzneimittelallergie	204
2.4.1.14.	Insektenstichallergie	207
2.4.1.15.	Rezidivierende oder chronische Tonsillitis	209
2.4.1.16.	Rezidivierende oder chronische Lymphknotenschwellungen	212
2.4.1.17.	Rezidivierende oder chronische Sinusitis	215
2.4.1.18.	Polyposis nasi	218
2.4.1.19.	Rezidivierende Blepharitis	220
2.4.1.20.	Herpes labialis	221
2.4.1.21.	Rezidivierende oder chronische vagotone Magen-Darm-Störungen (mit separater Betrachtung von spastischer Obstipation und Colica mucosa)	222
2.4.1.22.	Migräne	225
2.4.1.23.	Diabetes mellitus	229
2.4.1.24.	Hypertthyreose	231
2.4.1.25.	Urolithiasis	233

2.4.1.26.	Rheumatoide Arthritis (PcP)	235
2.4.1.27.	Ulcus ventriculi seu duodeni	236
2.4.1.28.	Colitis ulcerosa	237
2.4.1.29.	Cholecystopathie und Cholelithiasis	239
2.4.1.30.	Seltene Erkrankungen	240
2.4.2.	Synoptische Darstellungen zum Einfluß der jeweils spezifischen familiären Belastung und der Geschlechtszugehörigkeit bei den einzelnen Erkrankungen	241
2.4.2.1.	Einfluß der spezifischen familiären Belastung auf das Erkrankungsrisiko	241
2.4.2.2.	Einfluß der spezifischen familiären Belastung auf das Manifestationsalter	243
2.4.2.3.	Einfluß der Geschlechtszugehörigkeit auf das Erkrankungsrisiko	245
2.4.2.4.	Einfluß der Geschlechtszugehörigkeit auf das Manifestationsalter	248
2.4.2.5.	Verhältnis zwischen spezifischer familiärer Belastung und Geschlechtszugehörigkeit und Beziehung dieses Verhältnisses zum Manifestationsalter	253
2.4.2.6.	Vergleich zwischen der Gesamtheit von Atopikern, den Hauttestpositiven und den Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums hinsichtlich der spezifischen familiären Belastung der Gesamtgruppen	255
2.4.2.7.	Vergleich zwischen der Gesamtheit von Atopikern, den Hauttestpositiven und den Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums hinsichtlich der spezifischen familiären Belastung der mit der jeweiligen Diagnose Erkrankten	256
2.4.2.8.	Vergleich zwischen der Gesamtheit von Atopikern, den Hauttestpositiven und den Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums hinsichtlich der manifestationsaltersbezogenen spezifischen familiären Belastung der mit der jeweiligen Diagnose Erkrankten	257
2.4.3.	Darstellung der Beziehungen zwischen verschiedenen Erkrankungen	258
2.4.3.1.	Morbiditätskorrelation zwischen den untersuchten Erkrankungen und allergischen Krankheitsbildern	258

2.4.3.2.	Korrelation zwischen der Morbidität der untersuchten Erkrankungen und der familiären Belastung durch allergische Krankheitsbilder	274
2.4.3.3.	Synopsis der Erkrankungen mit statistisch signifikant erhöhter familiärer Belastung durch allergische Krankheitsbilder mit Ausschluß der Patienten, die an der familiär belastenden Erkrankung leiden	278
2.4.3.4.	Korrelation zwischen der kindlichen Morbidität der untersuchten Erkrankungen und der kindlichen Morbidität von allergischen Krankheitsbildern	280
2.4.3.5.	Korrelation zwischen der kindlichen Morbidität der untersuchten Erkrankungen und der familiären Belastung durch allergische Krankheitsbilder	288
2.4.4.	Darstellungen zum Einfluß des Geburtsmonats	293
2.4.4.1.	Einfluß des Geburtsmonats auf das allgemeine Atopierisiko (incl. Betrachtung der Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums)	293
2.4.4.2.	Einfluß des Geburtsmonats auf das Erkrankungsrisiko bei einzelnen atopischen Erkrankungen	297
2.4.4.3.	Einfluß des Geburtsmonats auf das kindliche Erkrankungsrisiko bei einzelnen atopischen Erkrankungen	306
3.	Zusammenfassung	313
4.	Literaturverzeichnis	323
	Lebenslauf	349

1. Einführung

1.1. Themenbezogener medizinhistorischer Rückblick und Klärung problemrelevanter Begriffe

1.1.1. Anaphylaxie - Allergie - Atopie

Bereits 1902 stellten die französischen Forscher, PORTIER UND RICHTER in Experimenten an Hunden fest, daß bei dem Teil der Tiere, der die erste stark toxisch wirkende Injektion mit Aktinientoxin (Seeanemonenextrakt) überlebte und der nach einer Erholungszeit wiederholt behandelt wurde, anstelle der erwarteten Wirkungsabschwächung eine auffällige Wirkungsverstärkung eintrat.

Bei dem in der Medizingeschichte berühmt gewordenen Hund „Neptune“, der am 14. und 17. Januar 1902 zwei Injektionen erhalten hatte, die er offenbar gut vertrug, führte eine 26 Tage später, am 10. Februar, bei voller Gesundheit vorgenommene weitere Injektion sogar zum raschen Tod des Tieres.

Da RICHTER der Meinung war, daß der Hund durch die zweite Injektion eines Schutzmechanismus beraubt und daher dem angeblichen Aktinientoxin hilflos ausgeliefert gewesen sei, gab er dem Phänomen den Namen „Anaphylaxie“ (= Schutzlosigkeit).

Obwohl es sich nicht um das Fehlen eines Schutzes, sondern um etwas ganz Neues, eine erworbene Überempfindlichkeit, handelte, waren die Arbeiten von PORTIER UND RICHTER Ausgangspunkt weiterer Untersuchungen.

1903 konnte ARTHUR mit wiederholten subkutanen Injektionen inerten Substanzen, wie Pferdeserum oder Magermilch, bei Kaninchen eine später nach ihm als ARTHUR-Phänomen benannte lokale allergische Reaktion erzielen und damit zeigen, daß es zur Auslösung allergischer Reaktionen keines toxischen Antigens bedurfte.

Dabei erkannte ARTHUR neben der schon von RICHTER festgestellten regelmäßigen Verstärkung der Reaktion nach wiederholter Antigenzufuhr und der nötigen Latenzzeit noch eine dritte Gesetzmäßigkeit, nämlich die unbedingte Spezifität der Reaktion bezüglich der auslösenden Substanzen. Der Wiener Pädiater VON PIRQUET, der auf Grund seiner klinischen Beobachtungen klar erkannte, daß die verschiedenen Formen der Überempfindlichkeit sämtlich auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion beruhten, schuf 1906 den Begriff der „Allergie“ (= anders wirkend), die er als

„erworbene Änderung der Reaktionsfähigkeit des Organismus in zeitlicher, quantitativer oder qualitativer Beziehung“ definierte.

Heute versteht man unter Anaphylaxie „die durch experimentell gesetzte Präparierung oder Sensibilisierung, damit vorwiegend im Tierversuch, entstandene Allergie“ (HANSEN UND WERNER 1967).

Der Begriff der Allergie wird gegenüber der Definition von VON PIRQUET, die auch abgeschwächte immunologische Reaktionen unter die Allergien einreichte, heute im allgemeinen eingeschränkt auf die Bedeutung als „spezifische Änderung der Immunitätslage im Sinne einer krankmachenden Überempfindlichkeit“ (RING 1981, 1).

1921 zeigten PRAUSNITZ UND KÜSTNER im Selbstversuch, daß sich nach intrakutaner Injektion des Serums eines Fischallergikers in die Haut eines Nichtallergikers bei nach 24 Stunden erfolgender wiederholter Injektion an derselben Stelle, diesmal mit dem entsprechenden Allergen aus Fischextrakt, eine allergische Lokalreaktion in Form einer typischen Quaddel mit Rötung entwickelte.

Sie bewiesen damit, daß im Serum des Allergikers spezifische, die allergische Reaktion auslösende Stoffe vorhanden waren und daß diese Substanzen mit dem Serum in die Haut des Gesunden übertragen werden konnten. Schon PRAUSNITZ UND KÜSTNER zweifelten, ob es sich bei diesen später als IgE identifizierten Substanzen um typische anaphylaktische Antikörper handle, da es ihnen nicht gelang, mit Serum eines Fischidiosynkratiklers durch Hinzufügen spezifischen Antigens Präzipitine sowie Komplementbindung zu erzeugen, was mit dem Serum experimentell sensibilisierter Tiere gelingt.

Nachdem bereits WOLFF-EISNER (1906) den Heuschnupfen sowie MELTZER (1910) das Bronchialasthma als allergische Phänomene erkannt hatten, grenzten COCA UND COOKE 1923 Krankheiten, wie Asthma bronchiale und Heuschnupfen, deren immunologische Charakterisierung in einer positiven PRAUSNITZ-KÜSTNER-Reaktion, fehlender Komplementbindung, fehlender placentarer Übertragung und relativer Thermolabilität der verantwortlichen Antikörper sowie positiver intrakutaner Sofortreaktion bestand, von den klassischen experimentellen Anaphylaxie ab.

COCA nannte diese Erkrankungen „Atopien“ (= daneben stehend) und ihre Antikörper „Reagine“ zur Unterscheidung von den anaphylaktischen Antikörpern (COCA UND GROVE 1925).

Weiteres wesentliches Kriterium der Atopien war die Erblichkeit.

Es wurde betont, die Atopien seien auf den Menschen beschränkt, was jedoch inzwischen widerlegt wurde, da typisches Asthma bronchiale und spontan entstandenes Heufieber beispielsweise auch bei Hunden beobachtet wurde.

1933 erfolgte durch WISE UND SULLZBERGER die nachträgliche Zuordnung der Neurodermitis constitutionalis und ihrer kindlichen Erscheinungsformen zum Formenkreis der Atopien.

Die Veranlagung zu atopischen Erkrankungen ist seit COCA Gegenstand wissenschaftlicher Forschung.

1.1.2. Konstitution - Disposition - Diathese

Mit der Veranlagung zu atopischen Erkrankungen verbundene Probleme der Begriffsbildung wurden in neuerer Zeit insbesondere von KÄMMERER UND MICHEL (1956) sowie MICHEL (1980) erörtert.

Versteht man nach PARTIUS (1905) und BAUER (1924) unter Konstitution Körperverfassung und unter Disposition Krankheitsbereitschaft, so ist nach KÄMMERER UND MICHEL festzuhalten, „daß der Konstitutionsbegriff in Bezug auf die Krankheitsbereitschaft, die er im einzelnen Falle mit sich bringt, ein unspezifischer Begriff ist.“

Konstitution ist nämlich „die relativ konstante Verfassung des Körpers hinsichtlich seiner Widerstandskraft“ (VON VERSCHUER 1959), „die Verfassung des Organismus, soweit sie dauernd ist und nicht oder nur schwer geändert werden kann“ (LENZ 1934) und „bedeutet die Allgemeinverfassung in morphologischen und funktioneller Hinsicht“ (SCHADE 1967).

Es dürfte demnach nicht sinnvoll sein, von allergischer Konstitution zu sprechen, da damit gesagt wäre, „daß es Individuen gibt, bei denen die ganze Körperverfassung eine dauernd vom Durchschnitt abweichende ist“ (KÄMMERER UND MICHEL).

Disposition wird „mehr im Sinne der augenblicklichen Verfassung, wie sie auch durch Krankheiten, Medikamente, Ernährung usw. beeinflusst wird, aufgefaßt“ (SCHADE 1967).

Nach KÄMMERER UND MICHEL kann Disposition „etwas rasch Wechselndes, Ephemerer, etwa durch vorausgehende Erkrankung vorübergehend Bedingtes sein“; und unter allergischer Disposition sollte man also „die Bereitschaft zu allergischen Reaktionen ganz im allgemeinen verstehen, die auch vorübergehend, kurzdauernd durch verschiedene postfetale Einflüsse hervorgerufen sein kann und nicht dauernd in den ganzen Körper-

anlage begründet zu sein braucht."

Angeregt durch den Deutschen Internistenkongreß 1911 in Wiesbaden führte KÄMMERER 1926 daher für die Veranlagung zu allergischen Erkrankungen den Begriff der allergischen Diathese ein und stützte sich dabei auf die Definition von HIS (1911): „Diathese ist ein individueller, angeborener, oftmals vererbter Zustand, der darin besteht, daß physiologische Reize eine abnorme Reaktion auslösen und daß Lebensbedingungen, die von der Mehrzahl der Gattungen schadlos vertragen werden, krankhafte Zustände bewirken."

Für das schon von COCA gefundene Phänomen, daß zwar nicht die Überempfindlichkeit an sich, jedoch die Neigung zur Überempfindlichkeit erblich übertragen werde, scheint der Begriff der allergischen Diathese besonders geeignet zu sein, „da in ihm im Gegensatz zum Dispositionsbegriff das Dauernde, das in der ganzen Körperverfassung begründete zum Ausdruck gebracht ist, während er gegenüber dem Konstitutionsbegriff doch nicht „unspezifisch“ ist, sondern eine bestimmte Krankheitseignung in sich schließt“ (KÄMMERER UND MICHEL).

Orientiert an der Aussage von VON PFAUNDLER (1911), daß man mit dem Begriff der Diathese „nichts vorwegnimmt, sich zu keinerlei Hypothese bekennt, sondern lediglich eine unmittelbar aus vielfältiger Beobachtung sich ergebende Tatsache zum Ausdruck bringt“, ergänzte KÄMMERER den Diathesebegriff von HIS, der ja von einem angeborenen, oftmals vererbten Zustand sprach, ausdrücklich dadurch, daß er „die Möglichkeit post-fetaler Beeinflussungen und Modifikationen angeborener Anlagen unterstreichen“ wollte.

Da der phänomenologisch-symptomatologische Begriff der allergischen Diathese nach KÄMMERER demnach auch den Vorteil hat, sowohl genetische Einflüsse als auch andere pathogenetisch wirksame Faktoren erfassen zu können, ohne sie zwingend zu fordern oder vorauszusetzen, wird er in dieser Arbeit als spezifische Veranlagung zu atopischen Erkrankungen der Atopiedefinition von COCA zur Seite gestellt, die ja mit der Reaginbildung lediglich „ein ätiologisches Teilprinzip der atopischen Krankheiten“ (SCHNITZER 1960) erfaßt.

1.2. Neuere Entwicklung und aktueller Stand der Erforschung von biochemischen Grundlagen

1.2.1. Aktivierung und Mechanismus der allergischen Sofortreaktion bei Atopien

COOMBS UND GELL gehörte das große Verdienst, 1963 eine Klassifikation krankmachender Immunreaktionen in vier Typen gegeben zu haben, die bis heute zumindest didaktisch noch gültig ist, wenn auch eindringlich darauf hingewiesen werden muß, daß die verschiedenen Reaktionstypen häufig parallel ablaufen und sich gegenseitig beeinflussen.

Nach COOMBS UND GELL unterscheiden wir die Typ -1-Reaktion als eigentliche Reaktion vom Soforttyp, die Typ -2-Reaktion als zytotoxische Reaktion und die Typ -3-Reaktion als Immunkomplex-Reaktion in der Auslösung akuter Überempfindlichkeitsreaktionen.

Lymphozytäre, zellgebundene Reaktionen vom Typ 4 scheinen dagegen für die Effektorphase akuter allergischer Reaktionen von geringerer Bedeutung zu sein als für die Reaktionen vom sogenannten Spättyp.

Beim pathogenetischen Mechanismus der atopischen Erkrankungen steht die Überempfindlichkeit vom Soforttyp, die Typ -1-Reaktion nach COOMBS UND GELL, im Vordergrund.

Besonderen Aufschwung erfuhr die Erforschung dieses Reaktionstyps durch die Isolierung der bei Atopie vorkommenden COCA'schen Reagine und die Identifizierung dieser Träger der Überempfindlichkeit vom Soforttyp als eine neue Klasse von Immunglobulinen, die IgE-Fraktion.

Zwischen 1965 und 1967 gelang es der Forschungsgruppe um ISHIZAKA in einer Reihe experimenteller Studien mittels Säulenchromatographie und Geltdiltration zum einen aus dem Serum von Ragweed-Allergikern eine weitgehend gereinigte Reaginfraction und zum anderen ein entsprechendes spezifisches Kaninchen-Antiserum herzustellen, welches nicht mehr mit den bekannten Immunglobulinen G, A, M und D reagierte (ISHIZAKA UND ISHIZAKA 1967).

Das mit diesem Kaninchen-Antiserum nachweisbare Präzipitat band das spezifisch radioaktiv markierte, gereinigte Antigen E aus Ragweed.

Das präzipitierte Immunglobulin konnte auf Grund weiterer Unterschiede in seiner antigenen Struktur, im Molekulargewicht und in der elektro-phoretischen Wanderungsgeschwindigkeit einer eigenen Immunglobulinklasse,

den IgE, zugeordnet werden, welche mit den klassischen Immunglobulinen gemeinsame L-Ketten besitzen.

1967 entdeckten JOHANSSON UND BENNICH einen atypischen Myelompatienten und beschrieben das von ihm gebildete atypische monoklonale Protein sowie dessen normales Gegenstück, welches keiner bekannten Immunglobulinklasse zugeordnet werden konnte und die vorläufige Bezeichnung IgND erhielt. Nachdem dann gezeigt wurde, daß bei allergischen Asthmatikern der Serumspiegel von IgND gegenüber Normalpersonen und "intrinsic"-Asthmatikern signifikant erhöht war (JOHANSSON 1967) und daß die IgND die gleichen immunologischen und physiko-chemischen Eigenschaften besaßen wie die von ISHIZAKA isolierten Reagine, wurde 1968 definitiv die neue Immunglobulinklasse des IgE anerkannt (BENNICH ET AL.).

Durch die Entdeckung eines zweiten IgE-Myelompatienten durch OGAWA ET AL. (1969) und eines dritten durch FISHKIN ET AL. (1972) stand der Forschung genügend Material in hoher Serumkonzentration zur Verfügung, um mittels neu entwickelter, empfindlicher radioimmunologischer Bestimmungsmethoden, wie Radio-Immuno-Sorbent-Test (RIST) nach WIDE UND PORATH (1966), dessen Modifikation zum Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) nach WIDE, BENNICH UND JOHANSSON (1967) oder Radioactive-Single-Radial-Diffusion (RSRD) nach NANCINI ET AL. (1965), bzw. nach ROWE (1969), die in Serum und Körperflüssigkeiten normalerweise nur in kleinsten Mengen (ng/ml) vorhandenen IgE-Antikörper zu untersuchen.

Das IgE-Molekül hat prinzipiell die gleiche Struktur wie die anderen Immunglobuline. Seine Eigenschaften sind grundlegend beschrieben bei BENNICH ET AL. (1968) sowie ISHIZAKA UND ISHIZAKA (1975).

Es handelt sich um ein Glykoprotein mit einem Kohlenhydratgehalt von 11,4 - 11,7 %, einem Molekulargewicht um 196 000 D und einem Sedimentationskoeffizienten bei der Ultrazentrifugation von etwa 8,2.

Es besteht aus zwei schweren ϵ -Polypeptidketten (H-Ketten = heavy chains) mit einem Molekulargewicht von je 75 500 D und zwei leichten κ - oder λ -Polypeptidketten (L-Ketten = light chains) mit einem Molekulargewicht von je 22 500 D.

Die Ketten werden durch Disulfidbrücken zusammengehalten und stabilisiert. Nach Verdauung mit Papain ergibt sich, ähnlich wie beim IgG, eine Spaltung in zwei sogenannte Fab-Fragmente (= antigen binding fragments), welche als N-terminale Teile mit variabler Struktur die Bindungsstellen für Antigene tragen, und ein sogenanntes Fc-Fragment (= constant

fragment), welches als C-terminaler Teil die konstanten klassenspezifischen IgE-Determinanten trägt, bei 56° C thermolabil ist und die homozytotrope Eigenschaft der Reagine, d.h. ihre Fixierung an die Zellmembran von Mastzellen und Blutbasophilen, bedingt.

Mittels Immunfluoreszenz-Technik konnte nachgewiesen werden, daß die Produktion von IgE vor allem in den Plasmazellen von Tonsillen und Adenoiden sowie den bronchialen und peritonealen Lymphknoten erfolgt, daneben in der Schleimhaut von Nasopharyngeal-, Bronchial- und Gastrointestinaltrakt, im letzteren besonders in den Peyer'schen Plaques und der Lamina propria, vor allem um die Lieberkühn'schen Krypten. Nur geringe IgE-Produktion findet sich in den subkutanen Lymphknoten und in der Milz.

Im Lungengewebe selbst finden sich zwar, wie in Knochenmark, Haut und peripherem Blut, keine IgE-produzierenden Plasmazellen. Hervorzuheben ist hier jedoch die Bedeutung des spezifischen lymphatischen Systems im Respirationstrakt, das den gesamten Bronchialbaum unter Bevorzugung der bronchialen Bifurkationen in Form von Lymphfollikeln begleitet, die unmittelbar unterhalb des Bronchialepithels liegen und damit nahen Kontakt zum Bronchiallumen haben. Dieses System, seit den Untersuchungen von BLINENSTOCK ET AL. (1973) als BALT (= bronchus associated lymphoid tissue) bezeichnet, übertrifft hinsichtlich der Antikörperbildung sowohl von IgE als auch von IgA Milz und subkutane Lymphknoten bei weitem. Die besondere Eigenschaft der in den Plasmazellen produzierten IgE-Antikörper ist ihre Tendenz zur Bindung an Mastzellen und basophile Granulozyten.

Beide Zellarten zeigen zahlreiche Parallelen.

Manche Autoren sind sogar der Ansicht, daß sie ein einziges Zellsystem mit zwei morphologisch unterschiedlichen Funktionsformen bilden, während andere die basophilen Granulozyten von den myeloischen Stammzellen, die Mastzellen dagegen von Bindegewebszellen, den Fibroblasten, oder, wie neuerdings LEDER (1981), von zirkulären Blutzellen, wahrscheinlich Monozyten, ableiten.

Die mittlere Halbwertszeit von IgE im Serum beträgt 2,3 Tage, die Halbwertszeit der Bindung an die Zielzellen etwa 2 Wochen.

Der intravaskuläre Anteil des Gesamt-Pools von IgE liegt bei etwa 51 %. Die Angaben über die mittlere Serum-IgE-Konzentration sind unterschiedlich und variieren zwischen 100 und 400 ng/ml (= 0,002 % der gesamten

Immunglobuline).

In der Fetalentwicklung wird das IgE etwa um die 70. Woche nachweisbar. BAZARAL ET AL. (1971) konnten an 28 Mutter-Kind-Paaren nachweisen, daß IgE nicht plazentagängig ist. Die im Nabelschnurlut gemessenen IgE-Werte um 36 ng/ml sind demnach allein auf Bildung im Fötus zurückzuführen.

Mit zunehmendem Alter steigt der IgE-Serumspiegel langsam an, erreicht um das 15. Lebensjahr die Erwachsenenwerte (BERG UND JOHANSSON 1969, 1) und fällt im hohen Alter dann geringfügig ab. Geschlechtsunterschiede bestehen angeblich bei Gesunden nicht.

IgE ist in Urin, Tränenflüssigkeit, Bronchial- und Nasensekret, Nasenpolypen, Synovialflüssigkeit und besonders im Kolostrum nachweisbar. Dieses Sekret-IgE diffundiert nicht nur aus dem Serum, sondern scheint im wesentlichen aus der lokalen Produktion in der Schleimhaut zu stammen. Die oben dargestellte Verteilung der IgE-Bildungsorte entspricht derjenigen von IgA und ist bevorzugt an Stellen lokalisiert, an denen exogene Noxen in den Organismus eindringen können.

Für einen ähnlichen Transportmechanismus wie beim IgA mit Synthese eines besonderen Transportstückes in den Epithelzellen (SC = secretory component) gibt es jedoch beim IgE keine Anhaltspunkte.

Die physiologische Bedeutung des IgE ist noch unklar.

Man vermutet eine Schutzfunktion des IgE im Sino-Broncho-Pulmonalltrakt und diskutiert auch eine Abwehrfunktion gegen neoplastische Zellen.

Außer bei atopischen Erkrankungen werden erhöhte IgE-Serumspiegel bei zooparasitären Invasionskrankheiten, wie Ascariasis, Schistosomiasis, Ankylostomiasis, Echinokokkose usw., festgestellt.

Bei Atopikern ist nicht nur der IgE-Serumspiegel, sondern auch die IgE-Sekretkonzentration wesentlich höher als bei Gesunden. In der Nasenspülflüssigkeit von Asthmatikern im Kindesalter wurden beispielsweise 400 ng IgE/mg Protein gegenüber entsprechenden 70 ng bei Gesunden ermittelt. Bei Pollenallergie mit Konjunktivitis enthält die Tränenflüssigkeit bis zu 2 000 ng IgE/ml, bei seröser Otitis bis zu 32 000 ng IgE/ml (JÜGER 1976).

Menschliches Gewebe enthält Mastzellen in einer Konzentration von 1 - 10 Millionen Zellen/g. Auch sie sind bevorzugt an Stellen lokalisiert, an denen exogene Noxen in den Organismus eindringen können, wie Lunge, Bronchiallumen, Mucosa der Bronchien und des Gastrointestinal-

truktes und Haut.

Die Zellmembran von Mastzelle oder Basophilem besitzt 50 000 - 300 000 Rezeptoren für den Fc-Abschnitt von IgE (WASSERMANN 1980). Der IgE-Rezeptor ist nach KÖNIG ET AL. (1981) ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 45 000 - 75 000 D.

Zirkulierendes IgE befindet sich im Gleichgewicht mit zellgebundenem. Die Bindung ist artspezifisch. Menschliches IgE bindet sich nur an Mastzellen und Basophile von Primaten (RING 1981, 2). In neueren Untersuchungen mit fluoreszenzmarkierten Anti-IgE-Antikörpern konnte allerdings eine schwache Bindung auch an Ratten-Mastzellen wahrscheinlich gemacht werden, was sich eventuell durch eine zufällige Strukturverwandtschaft erklärt (JÄGER 1976).

Normalerweise sind 10 000 - 40 000 IgE-Moleküle an die Oberfläche einer Zelle gebunden (ISHIZAKA UND ISHIZAKA 1975). Die IgE-Bindung ist reversibel, sonst müßten alle Rezeptoren besetzt sein.

Zwischen Atopikern und Nicht-Atopikern fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Bindungskapazität für IgE an die Zelloberfläche, wenngleich bei Atopikern im allgemeinen ein höherer Anteil von IgE-Rezeptoren besetzt ist.

Nachdem es zur bekannten IgE-Allergen-Brückenbildung (= „bridging“) auf der Zellmembran von Mastzelle oder Basophilem gekommen ist, bei der normalerweise zwei IgE-Moleküle über jeweils eines ihrer Fab-Teile mit einem Antigen und über ihre Fc-Teile mit zwei benachbarten IgE-Rezeptoren der Zellmembran reagieren und die übrigens auch ohne Antigen mit Hilfe eines Anti-IgE-Antikörpers oder eines Antikörpers gegen den IgE-Rezeptor (Reverse Anaphylaxie) erfolgen kann (ISHIZAKA ET AL. 1978), stellt wahrscheinlich die Bewegung der zwei benachbarten IgE-Rezeptoren auf der Zellmembran (KÖNIG ET AL. 1981) den Reiz für eine Enzymaktivierung dar.

Diese Enzymaktivierung verläuft Calcium-, Magnesium- und Energie-abhängig und kann durch entsprechende Antagonisten und Stoffwechselgifte gehemmt werden (RING 1981, 2).

Nach Veränderungen im Phospholipidstoffwechsel der Zellmembran und damit verbundenem erhöhten Calciumeinstrom induziert das aktivierte Enzym den Transport der cytoplasmatischen Granula in Richtung Zelloberfläche durch Kontraktion von Mikrotubuli; und schließlich kommt es zur Freisetzung der in den Granula präformiert gelagerten Substanzen sowie zur Neubildung

anderer Mediatoren (HOLGATE ET AL. 1981).

Von den präformiert gelagerten Mediatoren seien hier erwähnt: das Histamin, das über seine H_1 -Rezeptoren eine Kontraktion glatter Muskeln sowie eine Permeabilitätssteigerung und Vasodilatation vermittelt, die chemotaktisch wirkenden Substanzen Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis (ECF-A), Neutrophil chemotactic factor (NCF) und Histamine lipid chemotactic factor (HLCF) sowie die Proteoglykane, wie das antikoagulierend wirkende Heparin, und die Enzyme der Granula (Chymase, Kallikrein und andere).

Neu gebildet werden die Leukotriene (früher: Slow reacting substance of anaphylaxis = SRS-A), bei denen es sich um Oxidationsprodukte der Arachidonsäure handelt und die eine langdauernde, über Stunden anhaltende Bronchokonstriktion und Permeabilitätssteigerung bewirken, ferner einige Prostaglandine, die ebenfalls von der Arachidonsäure abstammen und Kontraktion glatter Muskeln und Vasodilatation vermitteln, sowie der Platelet activating factor (PAF), der zur Aggregation und Degranulation von Thrombozyten führt (WASSERMANN 1980).

Die von Basophilen und Mastzellen freigesetzten Mediatoren sind für die Auslösung der allergischen Symptomatik verantwortlich.

Ihre Sekretion wird durch positive und negative feed-back-Mechanismen kontrolliert und unterliegt der Regulation durch das System der zyklischen Nukleotide c-AMP und c-GMP.

So hemmen bestimmte Prostaglandine (PGE_1), Histamin oder β -adrenerge Einflüsse durch Aktivierung der Adenylzyklase, eines Enzyms, das sich in den Membranen aller kernhaltigen Säugerzellen findet, und daraus resultierende Erhöhung des c-AMP-Spiegels die Mediatorfreisetzung (ORANGE ET AL. 1971, TAUBER ET AL. 1973, BOURNE ET AL. 1974). Dagegen fördern andere Prostaglandine ($PGF_{2\alpha}$) oder α -adrenerge Einflüsse durch Senkung des c-AMP-Spiegels (KALINER ET AL. 1972) und $PGF_{2\alpha}$ oder cholinerge Einflüsse durch Erhöhung des c-GMP-Spiegels die Degranulation (KALINER 1977, SCHMUTZLER ET AL. 1979). Die beschriebenen Reaktionsabläufe in Mastzellen und Basophilen beeinflussen sich gegenseitig in komplexer Weise.

Aktivierungsmechanismen müssen nicht nur getriggert, sondern auch abgebremsst werden. Neben der zentralen Stellung der zyklischen Nukleotide in der Regulation der Mediatorfreisetzung nach IgE-Bindung an die Zellmembran sorgen zusätzlich die sezernierten Mediatoren für ihre eigene Regulation. Durch Attraktion von Eosinophilen werden Enzyme bereitgestellt,

die die wichtigsten Mediatoren inaktivieren: Arylsulfatase B für SRS-A, Phospholipase D für den plättchenaktivierenden Faktor (PAF) sowie Histaminase für Histamin. Außerdem ist die nervale Gegenregulation durch Katecholamine und Kortikoide zu beachten (RING 1981, 2).

Wie bereits erwähnt, können alle Reaktionstypen nach COOMBS UND GELL nebeneinander ablaufen und sich gegenseitig beeinflussen.

Während jedoch die zytotoxische Reaktion (Typ -2-Reaktion nach COOMBS UND GELL) bei Atopien eine ganz untergeordnete und noch unklare Rolle spielt, scheint hier neben der Typ -1-Reaktion die Immunkomplex-Reaktion (Typ -3-Reaktion) von einiger Bedeutung zu sein, bei der es durch zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe zur Komplement-Aktivierung kommt, die übrigens auch bei der zytotoxischen Reaktion erfolgt.

Beim Komplementsystem handelt es sich um eine Reihe von Plasmaproteinen, die einander, ähnlich dem Gerinnungssystem, kaskadenförmig aktivieren (OPFERKUCH UND SCHMIDT 1976).

Zwei Wege der Komplementaktivierung werden unterschieden.

Der klassische Weg führt über die Faktoren C1qrs, C4 und C2 als sogenannte C3-Konvertasen zur Aktivierung der dritten Komplementkomponente (C3). Beim erst später entdeckten alternativen Weg über den sogenannten Nebenschluß („By-Pass“) aktiviert Faktor B die dritte Komplementkomponente (GÖTZE UND MÜLLER-EDERHARD 1971).

Wichtig ist, daß zwischen klassischem und alternativem Weg eine Rückkopplung besteht.

Im Verlauf der Aktivierung kommt es zur Abspaltung der Peptide C4a, C3a und C5a, der sogenannten Anaphylatoxine, die neben der chemotaktischen auch eine Histamin freisetzende Wirkung haben (MALLEY ET AL. 1971).

ISHIZAKA ET AL. konnten 1972 nachweisen, daß auch IgE-Immunkomplexe eine Aktivierung von C3 bewirken können, und zwar über den sogenannten Nebenschluß.

Die wichtige Rolle des alternativen Weges der Komplementaktivierung bei atopischen Reaktionen wurde dann 1973 durch BERRENS UND RIJSWIJK-VERBEEK bestätigt, die einen erhöhten C3-Verbrauch im Serum nach Inkubation mit atopischen Allergenen fanden.

In diesem Zusammenhang ist interessant, daß die zumindest vier Genloci, die die Strukturpolymorphismen der zweiten und vierten Komplementkomponente und des Faktors B steuern, eng mit dem HLA-Komplex verbunden sind und sich in unmittelbarer Nähe der HLA-D/DR-Region befinden (BERTRANDS UND

RITTNER 1981).

Der allergischen Reaktion auf eingedrungene Antigene vorangestellt ist in jedem Fall ein Sensibilisierungsvorgang, der als Folge des Antigenkontaktes zur spezifisch veränderten immunologischen Reaktionsfähigkeit führt und an dessen Ende die antikörperproduzierenden Plasmazellen und/oder die spezifisch sensibilisierten T-Lymphozyten stehen.

Dieser Sensibilisierungsvorgang beginnt mit dem Eindringen des Antigens durch das Epithel und setzt sich in der Antigenerkennung durch T- und B-Lymphozyten fort.

Die Fähigkeit zur Erkennung fremder Antigenstrukturen ist vermutlich genetisch fixiert, worauf im nächsten Kapitel eingegangen wird; jedoch ist davon auszugehen, daß nicht jeder Lymphozyt alle Antigene erkennen kann, sondern daß für ein bestimmtes Antigen auch bestimmte erkenntnisfähige Lymphozyten vorhanden sind (KLINKEL UND BAUMGARTEN 1978).

T-Lymphozyten sind hauptsächlich für die Immunantwort auf hochmolekulare Antigene, z.B. an Zelloberflächen, verantwortlich.

Sie reagieren auf lebende Fremdzellen einerseits mit spezifisch-zytotoxischer Wirkung, wobei es durch Antikörper, die gegen die Zelloberfläche gerichtet sind, unter Komplementverbrauch zur Lyse der Fremdzellen kommt, oder andererseits über sogenannte Killer-Zellen, wofür jedoch eine vorherige Markierung der Fremdzellen durch spezifische Antikörper gegen Zelloberflächenantigene Voraussetzung ist.

B-Lymphozyten sind verantwortlich für die Reaktion auf weniger komplexe Antigene und produzieren nach Differenzierung zur Plasmazelle das für die Typ -1-Reaktion nach COOMBS UND GELL verantwortliche IgE sowie die Antikörper der übrigen Immunglobulinklassen.

Die Phase der Antigenerkennung, die der Antikörperproduktion in den B-Lymphozyten, bzw. in den sich daraus differenzierenden Plasmazellen, vorausgeht, ist wesentlich geprägt durch die Hilfe von Helfer-T-Lymphozyten und Makrophagen, da diese kooperierenden Zellen eine wichtige Rolle bei der Antigenpräsentation für die B-Zelle spielen.

Diese Helfer-T-Zellen wiederum, die durch ihre eminente Bedeutung für die Antigenerkennung die immunologische Reaktionsfähigkeit maßgeblich determinieren, unterliegen dem Einfluß der mit dem Histokompatibilitätskomplex assoziierten Ir-Gene (= immune response), die bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Rhesusaffen nachgewiesen wurden und wahrscheinlich auch beim Menschen vorhanden sind.

Diese HLA-assoziierten Ir-Gene, auf die im nächsten Kapitel näher eingegangen wird, kontrollieren demnach über eine Steuerung der T-Zell-Antigenerkennung in der Sensibilisierungsphase die Immunantwort durch die antikörperproduzierenden B-Lymphozyten, bzw. Plasmazellen.

Beim ersten Kontakt mit einem Antigen kommt es sowohl bei T- als auch bei B-Lymphozyten nach der Antigenerkennung nicht nur zu einer direkten Abwehrreaktion, der sogenannten Primärreaktion, sondern auch zur Induktion des „immunologischen Gedächtnisses“ in Form einer Differenzierung von sogenannten Memory-Zellen, die Informationen über spezielle Antigene speichern und so bei erneuter Antigenexposition eine schnellere und stärkere Immunantwort, die sogenannte Sekundärreaktion (anamnestische Reaktion), ermöglichen, da mit ihrer Hilfe die Zelldifferenzierungsschritte verkürzt werden.

Wichtig ist, daß sowohl bei der Primärreaktion als auch bei der anamnestischen Reaktion neben den Effektor-B- und -T-Zellen die sogenannten Helfer-T-Zellen und Suppressor-T-Zellen wichtige Funktionen für den Sensibilisierungsvorgang übernehmen.

Von nicht unerheblichem Einfluß auf den Sensibilisierungsvorgang ist außerdem die IgA-Synthese, da IgA als SIgA bei der Penetration von Fremdprotein durch die Epithelschicht bereits frühzeitig intervenieren kann und dadurch eine entscheidende Rolle im immunologischen Schleimhautschutz spielt (TOMASI UND GREY 1975).

Störungen der IgA-Produktion wurden daher wiederholt als Faktor der Atopieentstehung diskutiert.

Bereits vor mehr als drei Jahrzehnten wurde von FRANCIS, der die Inaktivierung von Influenza-Vakzine im menschlichen Nasensekret untersuchte, die Vermutung geäußert, daß lokale Antikörper im Schleimsekret eine größere Bedeutung für den Schutz gegen eine Influenza-Infektion haben als die Serumantikörper (FRANCIS 1940, 1943; FRANCIS UND BRIGITMAN 1941). SMITH ET AL. zeigten 1966 in einer Studie an freiwilligen Erwachsenen, die mit Parainfluenza-Virus, Typ 1, geimpft waren, daß tatsächlich die Höhe der virusneutralisierenden Antikörper im Nasensekret, also hauptsächlich des SIgA, ein besserer Index für die Resistenz gegen eine experimentell induzierte Reinfektion ist als die Höhe der Serumantikörper.

Damit konnte der Schutz durch das SIgA, der insbesondere gegenüber Virusinfekten erfolgt, eindrucksvoll bestätigt werden.

Eine Störung der SIgA-Antwort ist daher als Faktor der Atopieentstehung in Erwägung zu ziehen, da die Funktion von Virusinfekten als Schrittmacher für allergische Erkrankungen gut belegt ist, worauf hier jedoch nicht näher eingegangen werden kann als durch einen Hinweis auf die umfangreiche Literatur zu diesem Thema (BOESEN 1953, PEARSON 1958, WITTIG UND GLASER 1959, FREEMAN UND TODD 1962, BUFFUM 1963, EISEN UND BACAL 1963, MORTENSEN 1963, BUFFUM UND SETTIPANE 1966, FREEMAN 1966, HYDE UND SAED 1966, SIMON UND JORDAN 1967, WILLIAMS UND NICOL 1969, BERKOVICH ET AL. 1970, ROONEY UND WILLIAMS 1971, ZWEIMAN ET AL. 1971, LAMBERT UND STERN 1972, MC INTOSH ET AL. 1973, FOUCARD 1974, MINOR ET AL. 1974, DURROWS ET AL. 1977, FRICK ET AL. 1979).

Auch die bekannt schlechten Erfahrungen mit Bronchialasthma nach Tonsillektomie oder Adenektomie, die seit BULLEN (1931) bei Allergikern von diesem Eingriff abraten lassen, könnten sich über eine Störung der lokalen und allgemeinen Immunität, insbesondere der IgA-Antwort, nach diesen Operationen erklären.

Einerseits konnte nämlich in exzidierten menschlichen Tonsillen soviel Igr nachgewiesen werden, wie sonst nur in der Schleimhaut der unteren Luftwege und des Darms vorkommt (DIEBOLD UND NEZELOF 1971, ISHIZAKA ET AL. 1972, 2).

Zudem konnte UGR (1971) die wichtige Rolle des SIgA für den Beitrag der Tonsillen zur lokalen Oberflächenimmunität am Beispiel der Poliomyelitis eindrucksvoll zeigen, da er nach einer oralen Polioimpfung auf der Nasen-Rachen-Schleimhaut sekretorisches IgA fand, das spezifisch gegen Poliovirus gerichtet war und das nach Tonsillektomie signifikant abfiel, bzw. in einigen Fällen sogar vollständig verschwand.

Andererseits lassen sorgfältige Beobachtungen an Kindern (MC CORKLE ET AL. 1955), zum Teil über mehrere Jahre (KAISER 1940), und Untersuchungen bei Erwachsenen (MERTZ 1954) vermuten, daß Virusinfektionen, deren Triggerfunktion für die Entstehung inhalativer Atopie, wie gesagt, bekannt ist, bei tonsillektomierten Personen häufiger auftreten und eher die unteren Luftwege befallen als bei nicht tonsillektomierten. Hier könnte der Schlüssel für die noch unklare Rolle von Tonsillektomie oder Adenektomie in der Genese allergischer Reaktionen liegen.

Die Bedeutung des bei der Penetration von Fremdprotein durch das Epithel und damit beim Beginn des Sensibilisierungsvorganges so wichtigen Igr für die Atopieentstehung wurde in weiteren Untersuchungen nahegelegt.

So konnte nachgewiesen werden, daß unter Patienten mit IgA-Mangel häufig erhöhte IgE-Werte und vermehrt atopische Erkrankungen auftraten (SCHWARTZ UND BUCKLEY 1971) und daß umgekehrt in einer Gruppe von 641 Atopikern gehäuft IgA-Mangelzustände zu finden waren (KAUFMAN UND HODBS 1970).

HUGH-JONES stellte 1973 an 300 Asthma-kindern fest, daß diejenigen mit niedrigen IgA-Spiegeln deutlich schwerere Asthmanifestationen zeigten und daß mit der Normalisierung der IgA-Werte die Asthmaattacken weniger schwer verliefen, seltener wurden und nicht mehr auf Infektionen zurückzuführen waren.

Daß die Eintrittspforte des Antigens über die Schleimhäute des Respirationstraktes bei Atopikern von besonderer Bedeutung ist, wobei eine Störung der SIgA-Synthese eine Rolle spielen könnte, zeigte in mehreren Experimenten die Arbeitsgruppe um SALVAGGIO.

Sie fand nach nasaler Applikation spezieller Antigene, nämlich von Rinder-Ribonuclease (SALVAGGIO ET AL. 1964) und von Dextran (SALVAGGIO ET AL. 1966), bei Atopikern im Vergleich zu Gesunden häufiger positive Hauttestungen, die zudem stärker und schneller abliefen.

Dagegen ergaben sich bei parenteraler Sensibilisierung mit verschiedenen Antigenen keine Unterschiede zwischen den Gruppen (LESKOWITZ UND LOWELL 1961, SALVAGGIO UND LESKOWITZ 1965).

Die anfangs zur Erklärung herangezogene Hypothese einer erhöhten Schleimhautpermeabilität für Antigene bei Atopikern mußte später korrigiert werden.

Nach intranasaler Applikation von Tetanus-Toxoid (SALVAGGIO ET AL. 1973) und Rinder-Ribonuclease, bzw. Erdnußextrakt, (KONTOU-KARIKITSOS ET AL. 1975) zeigten Atopiker im Vergleich zu Gesunden nämlich keine vermehrte Antigenresorption durch die Nasenschleimhaut, was in gleicher Serum-Antikörperantwort beider Gruppen auf die applizierten Antigene zum Ausdruck kam.

Du SALVAGGIO ET AL. (1973) nach nasaler Applikation von Tetanus-Toxoid bei Atopikern im Vergleich zu Nicht-Atopikern eine quantitativ geringere IgA-Antwort in Nasensekret und Speichel fanden, stand ein quantitativer Defekt der Sekret-IgA-Synthese bei Atopikern zur Diskussion. Dafür konnte geltend gemacht werden, daß TAYLOR (1973) bei 50 Pollenallergikern mit der RAST-Technik erniedrigte Werte von SIgA gegen Pollen gemessen hatte.

Dagegen sprach, daß beim Vergleich von Asthmatikern mit Gesunden gleiche Nasensekretkonzentrationen von SIgA (HOBDAV ET AL. 1971) und beim Vergleich von Pollenallergikern mit Gesunden auch gleiche Nasensekretkonzentrationen der speziellen blockierenden IgA-Antikörper, die die Histaminfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen behindern, festgestellt worden waren (TÜRK ET AL. 1970).

Schließlich konnten KONTOU-KARAKITSOS ET AL. 1975 unter Verwendung von Rinder-Ribonuclease und Endnußextrakt als Antigene zeigen, daß nach nasaler Applikation der Antigene bei Atopikern gegenüber Nicht-Atopikern keine quantitativ geringere IgA-Antwort in Nasensekret und Speichel besteht, wie sie SALVAGGIO ET AL. (1973) bei Verwendung von Tetanus-Toxoid als Antigen gefunden hatten.

Die bemerkenswert erhöhte Sensibilisierbarkeit von Atopikern im Vergleich zu Gesunden durch Antigene, die über die Schleimhäute als Eintrittspforte in den Organismus eindringen, erklärt sich demnach weder durch erhöhte Schleimhautresorption noch durch quantitative Defekte der IgA-Synthese.

Von LLSKOWITZ ET AL. (1972) und KONTOU-KARAKITSOS ET AL. (1975) werden jedoch „funktionelle“ Defekte der protektiven IgA-Antikörper bei Atopikern diskutiert, die im einzelnen allerdings noch unklar sind. Auch zeitlich begrenzte, transiente IgA-Mängel könnten bei der Genese von Atopien eine Rolle spielen.

Gerade der biologische Lebensabschnitt, in dem eine nur geringe IgA-Produktion vorliegt (1. Lebenshalbjahr), ist bekanntlich der Zeitraum mit der höchsten Empfindlichkeit für aktuelle Sensibilisierungen. Die Bedeutung dieser Tatsache wird dadurch unterstrichen, daß, wie TAYLOR ET AL. 1973 nachweisen konnten, ein im 3. Lebensmonat festgestellter IgA-Mangel mit erhöhtem Risiko späteren Atopieerkrankung verbunden ist.

Im Mittelpunkt der Auseinandersetzung mit den physiko-chemischen Besonderheiten der Atopiker gegenüber Gesunden steht heute jedoch nicht das IgA, sondern die seit SZENTIVANYI (1968) zur Deutung herangezogene Theorie der β -Rezeptoren-Blockade und die cholinerge und α -adrenerge Überempfindlichkeit der Zellen beim Atopiker.

Die im genannten Sinne veränderte Reaktion der Zellen des Erfolgsorgans beim Atopiker auf die neuro-vegetativen Transmitter ist als Acetylcholin-Überempfindlichkeit bei atopischer Dermatitis seit langem

bekannt (LOBITZ UND CAMPBELL 1953, HANIFIN UND LOBITZ 1977, WÜTHRICH 1975) und wurde für die inhalativen Atopien in neuerer Zeit belegt als ACh-Überempfindlichkeit durch KALINER (1976) sowie SMITH ET AL. (1980), als α -Überempfindlichkeit durch HENDERSON ET AL. (1979) und als β -Schwäche durch SHELHAMER ET AL. (1980).

SZENTIVANYI formulierte auf der Basis der von ihm festgestellten β -Schwäche eine allgemeine Theorie der atopischen Erkrankung. Beim Atopiker bestehe eine endogene β -Blockade durch einen totalen oder partiellen Defekt der Adenylzyklase als „first messenger“, die somit durch körpereigene Katecholamine der β -Gruppe nicht stimuliert werden kann und also auch keine Erhöhung des intrazellulären c-AMP-Spiegels und damit verbundene Hemmung der Histaminausschüttung vermittelt.

Die Wechselwirkung zwischen allergischer Reaktion vom IgE-Typ und β -adrenergem System ergibt sich nach seiner Theorie daraus, daß die Freisetzung von Mediatoren nach Antigen-Antikörper-Reaktion, insbesondere die Freisetzung des Histamins, zur gegenregulatorischen Ausschüttung von Katecholaminen führt. Ist aber der β -Rezeptor defekt oder blockiert, dann kommt es nicht zu einer Hemmung, sondern zu einer Verstärkung der Mediatorfreisetzung und damit auch zu einem verstärkten Ansprechen der Erfolgsorgane.

Der unterschiedliche Schweregrad und das unterschiedliche klinische Bild der atopischen Erkrankung wird nach SZENTIVANYI durch das Ausmaß und die topographische Ausprägung der β -Blockade bestimmt.

RING (1981, 3) schlug für die β -adrenerge Schwäche und die cholinerge und α -adrenerge Überempfindlichkeit nicht nur der Zellen der Erfolgsorgane, sondern auch der mediatorsezernierenden Zellen beim Atopiker den Begriff der „immun-vegetativen Dysregulation“ vor.

Das Modell dieser „immun-vegetativen Dysregulation“ wurde eindrucksvoll belegt und der Zusammenhang mit der bereits dargestellten zentralen Stellung der zyklischen Nukleotide für die Regulation der Mediatorfreisetzung nachgewiesen.

Man fand nämlich bei den Leukozyten von Patienten mit atopischer Dermatitis im Vergleich zu Gesunden zum einen auf β -adrenerge Reize eine verringerte intrazelluläre c-AMP-Antwort und eine vermehrte Histamin-ausschüttung durch die Basophilen (BUSSE UND LEE 1976, PARKER ET AL. 1977, RING ET AL. 1981) und zum anderen auf cholinerge Reize eine erhöhte intrazelluläre c-GMP-Antwort, ebenfalls verbunden mit vermehrter

Histaminausschüttung durch die Basophilen (RING UND O'CONNOR 1979, RING ET AL. 1981).

Daß die Intensität der Histaminfreisetzung aus Basophilen und Mastzellen nicht allein eine Funktion der Anzahl der IgE-Antikörper auf der Zelloberfläche ist, sondern daß für die Histaminfreisetzung auch eine nicht-immunologische Größe eine Rolle spielt, zeigte die Arbeitsgruppe um CONROY.

Sie induzierte die Histaminausschüttung aus den Basophilen mehreren Spendern durch Anti-IgE und fand beim Vergleich der Dosis-Wirkungs-Kurven bis zu 100fach abweichende Basophilenempfindlichkeit (LICHTENSTEIN UND CONROY 1976). Auch konnte sie zeigen, daß Basophile mit nur 4000 an die Zellmembran gebundenen IgE-Molekülen genauso empfindlich mit Histamin-ausschüttung auf Anti-IgE reagieren können wie Basophile mit 10 - 100mal sovielen zellgebundenen IgE-Molekülen und daß also die empfindlichsten Zellen nicht die größte Menge von zellgebundenem IgE aufzuweisen brauchen (CONROY ET AL. 1977).

Für diese neben Mastzell- und Basophilenzahl sowie IgE-Bindung und Antigenmenge auf die Mediatorfreisetzung einwirkende Größe schlug CONROY (1977, 1981) den Begriff der „Releasability“ (= Freisetzungsfähigkeit) vor.

VENENCIE ET AL. fanden 1981, daß basophile Granulozyten von Kindern mit atopischer Dermatitis auf Induktion durch Anti-IgE-Serum mehr Histamin freisetzen als gesunde Kontrollen, daß also die gesteigerte Freisetzungsfähigkeit ein möglicher Faktor bei Atopien ist.

Mit dem Modell der „immun-vegetativen Dysregulation“, das sich mit der Vorstellung einer erhöhten „Releasability“ gut vereinbaren läßt, können viele immunologische und neuro-vegetative Merkmale, aber auch damit im Zusammenhang stehende psycho-somatische Auffälligkeiten von Atopikern, die im Vegetativum ihren Niederschlag finden und auf die hier nicht eingegangen werden kann, auf einen Nenner gebracht werden.

Die Ursache für das Ungleichgewicht im System der zyklischen Nukleotide ist bis heute nicht bekannt; eine interessante Hypothese lieferten jedoch FRANK ET AL. (1980), die bei drei Atopiepatienten Autoantikörper gegen β -Rezeptoren nachweisen konnten.

Eine weitere Grundlage für die gestörte Immunantwort bei Atopikern scheint im System derjenigen T-Lymphozyten zu liegen, die als Helfer- oder Suppressorzellen eng mit den für die humorale Immunreaktion verant-

wirklichen B-Lymphozyten kooperieren.

Daß eine Suppressorfunktion von bestimmten T-Lymphozyten für die Reaginbildung vorliegt, konnten erstmals UKIMURA UND TADA (1971) in der Ratte nachweisen, indem sie zeigten, daß die Reaginbildung auf Ascarisantigen in thymektomierten, d.h. weitgehend T-Zellen-freien, Ratten viel stärker ist als in normalen Kontrolltieren.

Weitere Belege finden sich bei TADA (1975).

Weiterhin konnte gezeigt werden, daß sich auf den T-Lymphozyten H_2 -Rezeptoren befinden, die auf Histaminreiz über eine Erhöhung des intrazellulären c-AMP-Spiegels einen inhibitorischen Effekt auf die Lymphozytenfunktion ausüben (PLAUT ET AL. 1975, ROCKLIN 1976, AVELLA ET AL. 1978).

Dieser inhibitorische Effekt richtet sich sowohl auf die durch T-Lymphozyten vermittelte zytotoxische Reaktion (HENNEY ET AL. 1972, PLAUT ET AL. 1973) als auch auf die B-lymphozytäre Antikörperproduktion (SHEARER ET AL. 1972), die ja bei der Antigenpräsentation von kooperierenden Helfer- und Suppressor-T-Zellen abhängig ist; insbesondere richtet sich dieser inhibitorische Effekt auch auf die hier interessierende Produktion von IgE (KATZ ET AL. 1978, ISHIZAKA 1980).

Sowohl bei inhalativen Allergien als auch bei Neurodermitis konnte nun ein Defekt der Suppressor-T-Zellen nachgewiesen werden, der in einer erhöhten Empfindlichkeit dieser Lymphozytensubpopulation auf Histaminreiz besteht (STRANNEGARD UND STRANNEGARD 1977, DE COCK ET AL. 1978).

Andere Arbeiten machten wahrscheinlich, daß die Störung der Suppressor-T-Zellen nur in Gegenwart von IgE auftritt (HANIFIN UND GOTTLIEB 1974, ANDERSEN UND HJORTH 1975).

Damit ist als Zusammenfassung der zahlreichen Befunde denkbar, daß bei Atopikern aus der erhöhten Empfindlichkeit der Suppressor-T-Zellen für Histaminreize eine gesteigerte IgE-Bildung durch zu Plasmazellen differenzierte B-Lymphozyten resultiert.

Histaminfreisetzung, die ja, wie oben ausgeführt, nicht nur IgE-abhängig ist, sondern beim Atopiker als gesteigerte „Releasability“ überschießend erfolgt und die bei ihm mit α -adrenerger und cholinergem Überempfindlichkeit und β -adrenerger Schwäche der Mastzellen und Vasophilen einhergeht, so daß eine β -adrenerge Gegenregulation die überschießende Histaminfreisetzung nicht hemmen kann, könnte über die gestörte Suppressor-T-Zell-Funktion also weitere Histaminausschüttung hervor-

rufen.

Der *Circulus vitiosus* der „immun-vegetativen Dysregulation“ (RING, 1981, 3) wäre komplett.

Wo jedoch dieser *Circulus vitiosus* bei der Atopie beginnt, ob bei gestörter Suppressor-T-Zell-Funktion, veränderten Mastzellen und Basophilen oder erhöhter IgE-Produktion durch zu Plasmazellen differenzierte B-Lymphozyten, bleibt offen.

1.2.2. Immunogenetik und HLA-System

Über die familiäre Belastung als Faktor für die Entstehung von Neurodermitis, Rhinitis allergica und Asthma bronchiale liegen zahlreiche Arbeiten vor, die in einem späteren Kapitel behandelt werden.

Diese immer wieder nachweisbare familiäre Häufung von Atopien weist auf eine Beteiligung genetischer Faktoren hin.

Erst seit den Untersuchungen mit HLA (Human Leucocyte System A) gibt es jedoch experimentelle Belege für die Existenz von Genen, die die antigenspezifische Ausrichtung der Immunantwort steuern.

HLA-Merkmale sind Oberflächenantigene auf menschlichen Körperzellen, die in der HLA-Region auf dem sechsten Chromosom genetisch kodiert sind und deren Funktion in der Überwachung immunologischer Reaktionen des Organismus liegt.

Die Untersuchungen des HLA-Systems, im folgenden dargestellt nach BERTRAMS UND RITTNER (1981) sowie BEGEWANN (1982), gehen auf DAUSSET (1954) zurück, der im Serum zahlreicher polytransfundierter Patienten Antikörper fand, die selektiv mit Leukozyten einzelner Spender reagierten. 1958 beschrieb er dann das erste Leukozytenantigen, das er Plac nannte; nach heutiger Nomenklatur ist es HLA-A2.

Ein weiterer wichtiger Fortschritt in der Erforschung des HLA-Systems war ebenfalls 1958 der Nachweis leukozytenagglutinierender und zytotoxischer Antikörper, die VAN ROOD ET AL. und PAYNE UND ROLFS unabhängig voneinander im Serum schwangerer Frauen fanden. Diese Antikörper waren gegen vom Vater ererbte HLA-Antigene des Feten durch Sensibilisierung der Mutter entstanden.

Noch heute sind antikörperhaltige Seren multiparer Frauen oder polytransfundierter Patienten die wichtigsten Reagenzien zum Nachweis von HLA-Merkmalen.

Nachdem anfangs jedes Labor seine eigene Nomenklatur für die verschiedenen antigenen Determinanten entwickelt hatte, wurde 1967 auf dem dritten von bisher acht Histokompatibilitäts-Workshops ein Nomenklaturkomitee ins Leben gerufen, das eine einheitliche Bezeichnung der Genorte und Allele (= variable Genprodukte) festlegte.

Die beiden zum damaligen Zeitpunkt bekannten Gene wurden zu einem System mit der Bezeichnung HL-A zusammengefaßt. Die einzelnen Allele dieser Genorte wurden in der Reihenfolge ihrer Beschreibung mit laufenden Nummern versehen, wobei jedoch nicht ersichtlich war, ob sie dem einen oder dem anderen Genort angehörten.

1975 kam man überein, den gesamten Histokompatibilitätskomplex des Menschen als HLA-Region mit den beiden Genorten A und B zu bezeichnen. Die bis dahin gültige Numerierung wurde beibehalten und der Bezeichnung des Genorts nachgestellt, z.B. HLA-A1 oder HLA-B8. Das erklärt die unübersichtliche Benennung dieser beiden Genorte.

Ein 1973 von MAYR ET AL. sowie SOLHEIM UND THORSBY beschriebener, dritter serologisch definierter Genort, auf dem ein schwaches Oberflächenantigen kodiert ist, wurde C genannt.

Nach der letzten Sitzung des HLA-Nomenklaturkomitees im Anschluß an den 8. Internationalen Histokompatibilitäts-Workshop 1980 in Los Angeles gibt es 20 HLA-A-, 40 HLA-B- und 8 HLA-C-Allele.

HLA-A, -B und -C sind serologisch definierte Antigene. Sie werden mit Hilfe von In-vitro-Zytotoxizitätstests mit Antisera bestimmt, die gegen die einzelnen Antigene gerichtet sind. Diese Antisera stammen von Menschen, die durch Transfusionen oder Schwangerschaften mit HLA-Antigenen HLA-nicht-identischer Individuen immunisiert wurden und mit der Bildung spezifischer Antikörper gegen die fremden HLA-Antigene reaktivierten. In letzter Zeit finden auch in vitro hergestellte monoklonale Antikörper Verwendung.

Der Zytotoxizitätstest basiert darauf, daß Lymphozyten in Anwesenheit von spezifischen zytotoxischen Antikörpern und Komplement zerstört werden. Die Menge der getöteten Lymphozyten wird nach Färbung mit Eosin und Fixierung mit Formalin unter einem Umkehrmikroskop mit Phasenkontrasteinrichtung sichtbar gemacht. Tote Zellen färben sich mit Eosin an, während lebende keinen Farbstoff aufnehmen.

Bei der Immunreaktion eines Transplantatempfängers gegen das fremde Organ werden jedoch nicht nur zytotoxische Antikörper gebildet, sondern auch

zytotoxische Killer-Lymphozyten.

Das In-vitro-Äquivalent dieser zellulären Immunantwort ist die gemischte Lymphozytenkultur (MLC = Mixed Lymphocyte Culture), in der Lymphozyten verschiedener Individuen gegeneinander reagieren. Nachdem die Lymphozyten eines Spenders mit Mitomycin C, einem Mitosegift, vorbehandelt oder mit Röntgenstrahlen bestrahlt sind, so daß nur die unbehandelten „Responder“-Zellen gegen die vorbehandelten Stimulatorzellen reagieren, wandeln sich die „Responder“-Lymphozyten in große Lymphoklasten um, proliferieren und differenzieren zu zytotoxischen Killer-Lymphozyten. Da der Zellteilung eine DNS-Replikation vorausgeht, kann die Stärke der Proliferation durch den Einbau von radioaktiv markierten Nukleosiden quantitativ bestimmt werden. Die Stärke der Reaktion ist umgekehrt proportional zur Anzahl identischer HLA-Allele. Je mehr Allele identisch sind, desto schwächer fällt die Reaktion aus.

Nachdem man zunächst der Meinung war, daß die HLA-A-, -B- und -C-Antigene auch für die Stimulation in der MLC verantwortlich seien, konnten verschiedene Arbeitsgruppen zeigen, daß die Lymphozytenreaktion in der MLC durch Oberflächenantigene stimuliert wird, die nicht auf den bisher bekannten Genorten kodiert sind. Dieser neue Genlocus wurde HLA-D genannt. HLA-D-Antigene finden sich nur auf B-Lymphozyten, Makrophagen, Helfer-T-Lymphozyten, Endothelzellen, Langerhans-Zellen der Epidermis und Spermatozyten, während sich HLA-A-, -B- und -C-Antigene auf allen kernhaltigen Körperzellen nachweisen lassen.

Bei dem Versuch HLA-D-Antigene mit serologischen Methoden, wie dem oben beschriebenen Lymphozytentoxizitätstest, zu erfassen, fand man Antikörper, die nur mit Oberflächenantigenen auf B-Lymphozyten, nicht aber mit solchen auf T-Lymphozyten und Thrombozyten reagierten. Bei der genaueren Untersuchung einzelner Seren gelang es VAN LEEUWEN ET AL. (1973), eine enge Übereinstimmung der für diese Reaktionen verantwortlichen Antigene mit einzelnen HLA-D-Antigenen nachzuweisen, die zuvor in der MLC mit homozygoten Testlymphozyten definiert wurden.

Im Rahmen des 7. Internationalen Histokompatibilitäts-Workshops 1977 in Oxford erfolgte daher die Definition der Antigene HLA-D^{DRw1} bis -D^{DRw8}, die im Zytotoxizitätstest an isolierten B-Lymphozyten nachgewiesen werden. Die Bezeichnung DRw bedeutet, daß die Antigene mit dem HLA-D-Locus in Beziehung stehen (D-Related) und daß die serologische Definition noch nicht endgültig ist, was durch den Buchstaben w (= Workshop) ausgedrückt

wird. Die Nummerierung der HLA-DR-Antigene richtet sich nach den den HLA-D-Antigenen, mit denen sie assoziiert sind und die in der MLC nachgewiesen werden. Bisher wurden 12 HLA-D- und 10 HLA-DR-Allele definiert. Ausgedehnte Familienuntersuchungen haben gezeigt, daß die HLA-Antigene von den Eltern auf die Kinder normalerweise in bestimmten Mustern vererbt werden, daß also die Kinder einer Familie in maximal vier HLA-identische Gruppen eingeteilt werden können.

Demnach sind alle HLA-Genorte eng benachbart, werden also gekoppelt, en bloc vererbt. Ausnahmen werden nur nach einem „crossing-over“ beobachtet, wenn die entsprechenden Chromosomen Teile der Arme austauschen, auf denen die HLA-Antigene kodiert sind.

Die Häufigkeit solcher „crossing-over“ zwischen zwei Antigenloci und die Muster der Rekombinationen ließen Schlüsse auf die Reihenfolge der Genorte im HLA-Komplex und ihre Abstände voneinander zu.

Aus diesen Beobachtungen resultierten die ersten Genkarten.

Komplizierte Versuchsanordnungen haben gezeigt, daß der HLA-Komplex centromernah auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert ist. Eng mit ihm verbunden sind Genorte, die die Synthese der im vorigen Kapitel erwähnten Komplementfaktoren C2, C4 und Faktor B steuern. Außerdem sind Gene für die Blutgruppenmerkmale Chido und Rodgers benachbart, während die übrigen Blutgruppensysteme unabhängig vom HLA-System vererbt werden.

Der HLA-Komplex umfaßt zwar nur etwa ein Tausendstel des gesamten menschlichen Genoms, bietet aber sicher noch mehreren hundert, wenn nicht gar tausend Genorten Platz.

Von den menschlichen HLA-Antigenen wurden bisher die Primärstrukturen von HLA-B7 und teilweise von HLA-A2 genau beschrieben.

HLA-A-, -B- und -C-Antigene sind aus zwei Eiweißketten aufgebaute Glykoproteine. Sie bestehen aus einer schweren Polypeptidkette mit einem Molekulargewicht von 34 000 - 44 000 D, die mit ihrem hydrophilen Ende in der Zellmembran und im Zytoplasma der Zelle verankert ist und deren äußeres Ende den allotypischen Bereich, also die antigenspezifische Determinante des jeweiligen Antigens, trägt, sowie einer leichten Polypeptidkette mit einem Molekulargewicht von etwa 12 000 D, dem β_2 -Mikroglobulin, das nicht-kovalent an die schwere Kette gebunden und nicht in der Zelle verankert ist. Das β_2 -Mikroglobulin wurde schon früher aus dem Urin nephrotischer Patienten isoliert, ist auf dem Chromosom 15

kodiert, und seine Aminosäuresequenz weist eine bemerkenswerte Homologie zu einer konstanten Region der schweren Ketten (H -Ketten) menschlichen IgG-Moleküle auf.

Die Primärstruktur von HLA-D- und -DR-Antigenen wurde bisher noch nicht vollständig beschrieben.

HLA-DR-Moleküle, deren molekulare Struktur in den letzten Jahren wie die der HLA-A-, -B- und -C-Antigene weitgehend aufgeklärt werden konnte, bestehen wie diese aus zwei Polypeptidketten.

Die schweren α -Ketten mit einem Molekulargewicht von etwa 33 000 D sind bei den verschiedenen HLA-DR-Antigenen größtenteils identisch, während die leichteren β -Ketten mit einem Molekulargewicht von etwa 28 000 D polymorph und damit wohl Träger der antigenspezifischen Determinante sind. HLA-DR-Antigene sind mit den hydrophilen Enden beider Ketten in der Zellmembran und im Zytoplasma der Zelle verankert. Sie enthalten kein β_2 -Mikroglobulin.

Grundlegende Erkenntnisse über die Funktion der Histokompatibilitätsantigene stammen aus Untersuchungen mit Inzuchtstämmen von Ratten und Mäusen.

Danach ist die wichtigste Aufgabe der Histokompatibilitäts- (H -)Gene und der hier kodierten Antigene in der Überwachung und Kontrolle der Immunreaktionen zu sehen. Der HLA-Komplex ermöglicht die Unterscheidung zwischen „Selbst“ und „Nicht-Selbst“ und ist damit Garant unserer individuellen Integrität. Er spielt eine wichtige Rolle in dem komplexen System der Kooperation verschiedener Lymphozytensubpopulationen, die am Zustandekommen einer Immunantwort beteiligt sind.

So konnte in Experimenten an Mäusen gezeigt werden, daß zytotoxische T-Lymphozyten, die beispielsweise gegen virusinfizierte Zellen sensibilisiert sind, durch dasselbe Virus infizierte Zellen nur dann lysieren, wenn diese mit den sensibilisierenden Zellen in den Histokompatibilitätsantigenen, die bei Mäusen im H-2K- und H-2D-Locus des H-2-Komplexes kodiert sind, übereinstimmen. Die sensibilisierten zytotoxischen T-Lymphozyten zerstören weder Zellen, die nur durch dasselbe Virus wie die sensibilisierenden Zellen infiziert sind, sich aber genetisch von diesen unterscheiden, noch Zellen, die zwar mit den sensibilisierenden Zellen genetisch identisch, jedoch durch ein anderes Virus infiziert sind (PAUL UND BENACERRAF 1977).

Ähnliche Ergebnisse zeigen auch Versuche, bei denen die Oberflächen-

antigenität durch chemische Substanzen verändert wurde (SHARER ET AL. 1974).

Genprodukte aus dem Bereich anderen Histokompatibilitätsloci, wie der I-Region im H-2-Komplex der Mäuse, sind dagegen beteiligt bei der Antigenpräsentation durch Makrophagen und der Induktion von Helfer-T-Lymphozyten, die bei der Antigenpräsentation mitwirken.

Beim Menschen scheinen die HLA-A-, -B- und -C-Antigene eine ähnliche Rolle zu spielen wie die H-2K- und H-2D-Antigene bei Mäusen: Lytotoxische Lymphozyten werden gegen ein exogenes Antigen, z.B. Viren oder chemische Substanzen, zusammen mit HLA-A-, -B- oder -C-Antigenen sensibilisiert. Auch sie können nur solche Zellen zerstören, die dasselbe exogene Antigen und dasselbe HLA-Muster tragen wie die sensibilisierenden Zellen.

Genprodukte aus dem Bereich der HLA-D-Loci des Menschen entsprechen dagegen eher den Genprodukten bei Mäusen, die im Bereich der I-Region des H-2-Komplexes kodiert sind. Ihre Funktion ist daher im Zusammenhang mit der Antigenpräsentation durch Makrophagen und der Induktion von hierbei beteiligten Helfer-T-Lymphozyten zu sehen, damit also in einer Unterstützung der Erkennungsphase, die der Antikörperproduktion durch B-Lymphozyten, bzw. sich daraus differenzierenden Plasmazellen, vorausgeht.

Die klinische Relevanz der Histokompatibilitätsantigene liegt besonders in zwei Bereichen:

Einerseits konnte nur durch die Weiterentwicklung der Transplantationsimmunologie und ihrer Techniken der HLA-Typisierung die Organverpflanzung, allen voran die Nierentransplantation, in das Repertoire der Standardtherapien Eingang finden. Die Überlebenszeit des Transplantates hängt nämlich wesentlich von dem Grad der HLA-Übereinstimmung zwischen Organspenden und -empfänger ab.

Andererseits ergibt sich die Bedeutung der HLA-Antigene daraus, daß verschiedene Krankheiten mit bestimmten HLA-Merkmalen häufig assoziiert sind (BLERTRANS 1976, DAUSSET UND SVEJGAARD 1977, RYDER ET AL. 1979). Patienten mit bestimmten Erkrankungen weisen nämlich einige HLA-Merkmale häufiger auf als Personen, die nicht an dieser Krankheit leiden; und umgekehrt sind einige Krankheiten mit bestimmten HLA-Merkmalen fast nie vergesellschaftet.

In Zusammenhang zwischen bestimmten HLA-Antigenen und der Entstehung

bestimmten Krankheitsbilder findet sich besonders bei Erkrankungen, in deren Pathogenese Immunmechanismen eine Rolle spielen, wie zum Beispiel bei einigen Infektions- oder Autoimmunerkrankheiten oder auch bei atopischen Erkrankungen. So haben fast alle Patienten mit einem M. Bechterew HLA-B27.

Als Erklärung für die Assoziation von HLA-Merkmalen mit diesen Krankheiten werden verschiedene Hypothesen diskutiert, von denen vier hier genannt werden sollen:

1. Die Immunantwort und Immunsuppression kann durch das HLA-System, bzw. mit ihm assoziierte Ir- und Is-Gene, auf die noch eingegangen wird, gesteuert werden. So weiß man aus großen Versuchsreihen mit Inzuchtmäuse- und -rattenstämmen, daß einige stärker und andere weniger stark oder gar nicht gegen bestimmte Antigene reagieren und daß diese Reaktion von den jeweiligen Histokompatibilitätsantigenen der Tiere abhängig ist. Analog dazu kann die Immunreaktion gegen gewisse krankheitserregende Agenzien, wie Mikroorganismen oder Toxine, bei einer bestimmten HLA-Konstellation zu stark oder zu schwach sein, wobei jede Abweichung vom „Normalen“ zu einer Krankheit führen kann.
2. Eine Störung von zytotoxischen Effektormechanismen oder Immunkomplex-Reaktionen kann durch einen Defekt innerhalb des Komplementsystems, das wie oben ausgeführt, teilweise mit dem HLA-Komplex genetisch gekoppelt ist, mit bestimmten HLA-Merkmalen verbunden sein.
3. Spezielle HLA-Antigene können als Rezeptoren für Viren, Toxine oder andere krankheitserregende Substanzen dienen.
4. Bestimmte HLA-Antigene können in Struktur und Antigenität Ähnlichkeit mit einem krankheitserregenden Agens, z.B. einem Virus, haben. Krankheiten können demnach dadurch entstehen, daß zum einen der gegen das Virus gerichtete Antikörper mit gewissen HLA-Strukturen kreuzreagiert, die nach einer Infektion mit solchen Viren gebildeten antiviralen Antikörper sich also gegen körpereigene HLA-Merkmale richten, oder daß zum anderen der einem bestimmten HLA-Antigen ähnelnde Krankheitserreger nicht als „fremd“ erkannt wird und folglich keine Immunreaktion gegen ihn erfolgt.

Alle vier Hypothesen zum Pathomechanismus HLA-assoziierten Krankheiten sind auch für die Genese von Atopien in Erwägung zu ziehen.

1963 wiesen LEVINE ET AL. beim Meerschweinchen erstmals die Existenz sogenannter Immunantwortgene (Ir-Gene = immune response) nach, deren

Vorhandensein, bzw. Fehlen, die humorale und/oder zelluläre Immunreaktion gegenüber bestimmten Antigenen determiniert.

MC DEVITT UND CLINITEZ (1969) sowie BENACERRAF UND MC DEVITT (1972) fanden eine größere Anzahl solcher Ir-Gene in verschiedenen Tierarten, wie Mäusen, Ratten und Meerschweinchen, und zeigten die Assoziation dieser Ir-Gene mit dem Histokompatibilitätskomplex.

Sie wiesen bereits darauf hin, daß die T-Lymphozyten-Funktion in wesentlich stärkerem Maße unter dem Einfluß der Ir-Gene steht als die B-Zelle und daß die Reaktion des Antigens mit dem Ir-Gen-Produkt auf der Zellmembran von T-Lymphozyten die entscheidende Voraussetzung für die nachfolgende Aktivierung von B-Zellen oder auch Effektor-T-Zellen ist.

Die Aufgabe der Ir-Gen-Produkte bei der hier interessierenden humoralen Immunreaktion liegt demnach, wie für die Genprodukte der I-Region im H-2-Komplex der Mäuse dargestellt, in einer Unterstützung der Erkennungsphase durch Induktion von Helfer-T-Lymphozyten, die bei der Antigenpräsentation für die antikörperproduzierenden B-Lymphozyten, bzw. Plasmazellen, eine wichtige Rolle spielen und die über Ir-Gen-kontrollierte Rezeptoren verfügen.

Mehrere Arbeiten konnten unter Verwendung von Antigenen gegen Histokompatibilitätsfaktoren (GECZY ET AL. 1975, 1; SCHWARTZ ET AL. 1976), von Antikörpern gegen Rezeptoren (GECZY ET AL. 1975, 2) oder von antiidiotypischen Antikörpern (GECZY ET AL. 1976) an Meerschweinchen die Kontrolle von T-Zell-Rezeptoren durch Ir-Gene bestätigen.

Nach GECZY UND DE WECK (1977) bestehen diese durch Ir-Gene kontrollierten T-Zell-Rezeptoren aus mehreren Polypeptidketten.

Neben den Ir-Genen werden auch sogenannte Is-Gene (= immune suppression) diskutiert, die für eine Unterdrückung der Immunreaktion gegen spezielle Antigene verantwortlich sein sollen (DE WECK 1977).

Allen bisher angeführten experimentellen Arbeiten an Tieren, die die Steuerung der Immunantwort durch mit dem Histokompatibilitätskomplex assoziierte Ir-Gene auf der Stufe der Antigenerkennung durch T-Zell-Rezeptoren untersuchten, ist gemeinsam, daß sie die Produktion von IgG oder IgM, bzw. Manifestationen der T-Zell-Funktion, als Parameter der Immunantwort verwendeten.

VAZ UND LEVINE, bzw. LEVINE UND VAZ, zeigten 1970 erstmals an der Maus, daß die Ir-Gene auch die spezifische IgE-Produktion lenken.

Bei den Untersuchungen zum immungenetischen Modell der allerdings noch

hypothetischen In-Gene des Menschen eignet sich die IgE-Antwort als Parameter der Immunantwort besonders gut und wird heute am häufigsten verwendet.

WILKIN ET AL. (1977, 3) führen als Vorteile an, daß bei einem Atopikeranteil von etwa 20 % an der Gesamtbevölkerung genügend Probanden zur Verfügung stehen, daß mittlerweile genügend hoch spezifische, gereinigte, aus Pollen gewonnene Antigene verwendet werden können, daß von diesen Pollenantigenen nur sehr niedrige Dosen benötigt werden, daß die Immunantwort im RIST exakt quantitativ meßbar ist und daß die familiäre Häufung menschlicher Atopien, die genetische Faktoren wahrscheinlich macht, seit langem gut belegt ist.

Wegen der Kompliziertheit von klinischer Manifestation und Pathogenese bei atopischen Erkrankungen und den sich daraus ergebenden diagnostischen Schwierigkeiten, wegen der unterschiedlichen Allergenempfindlichkeit der Erkrankten und dem großen Einfluß nicht-immunologischer oder zumindest nicht-antigenspezifischer Faktoren und auf Grund der Tatsache, daß ein einfacher Nachgang nie überzeugend nachgewiesen werden konnte, sind signifikante Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und der Gesamtgruppe von Patienten, die an einer bestimmten atopischen Erkrankung leiden, theoretisch nicht zu erwarten, wenn sie allein auf der klinischen Diagnose beruhen und nicht auf die gemeinsame Sensibilität gegen definierte, spezifische Antigene zurückgehen (DE WECK 1977).

Daher bleiben derartige Populations- und Familienuntersuchungen auch meist wenig signifikant oder unfruchtbar (Übersicht bei DE WECK 1977 und RYDER ET AL. 1979).

Im Gegensatz zu diesen Arbeiten brachten Untersuchungen, die von der Empfindlichkeit gegen spezifische Allergene ausgingen, interessante Ergebnisse.

Den Versuch, eine Verbindung zwischen familiärem HLA-Haplotyp und der spezifischen Immunantwort auf chemisch exakt definierte Antigene nachzuweisen, unternahmen erstmals LEVINE ET AL., die 1972 an 46 Probanden aus 7 Ragweed-Atopie-Familien eine Assoziation zwischen HLA-Haplotypen und der Empfindlichkeit gegen AgE fanden, ein aus beifußblüttrigem Traubenkraut (*Ambrosia elatior* = Ragweed) gewonnenes großes Antigen mit einem Molekulargewicht von 37 800 D.

Die Assoziation von AgE-Empfindlichkeit und HLA-Haplotypen in Ragweed-Atopie-Familien konnte durch BLUMENTHAL ET AL. 1975 an einer und 1977

an zwei Familien sowie durch YOO ET AL. (1976) und BUCKLEY ET AL. (1973) an einer, bzw. drei, Familien bestätigt werden.

Diese Ergebnisse wurden jedoch von BIAS UND PARSH (1975) kritisiert, die in einer umfangreichen Untersuchung (BLACK ET AL. 1976) an 374 Probanden aus 36 Familien unter Verwendung von AgE und mehreren anderen chemisch definierten Pollenantigenen keine Assoziation zwischen familiären HLA-Haplotypen und AgE oder einem anderen Pollenantigen finden konnten. Nach ihrem unten dargestellten Modell besteht für die Empfindlichkeit gegen so große Moleküle wie das AgE weder eine Assoziation mit bestimmten HLA-Merkmalen noch mit der Höhe der basalen IgE-Produktion.

In weiteren antigenspezifisch fundierten Familienuntersuchungen von Atopikern, bei denen in der Regel chemisch nicht klar definierte Antigene verwendet wurden, ergaben sich ebenfalls keine einheitlichen Resultate.

Bei Verwendung von Hausstaub fanden YOO ET AL. (1977) eine positive Assoziation zwischen Allergenempfindlichkeit und HLA-Haplotyp in einer Familie, BESSOT ET AL. (1974) keine solche Assoziation in 7 Atopiefamilien und DASGUPTA ET AL. (1977), die allerdings Milchenextrakt verwendeten, bei Untersuchung von ebenfalls 7 Atopiefamilien positive Assoziationen mit HLA-A1 und -B8.

Familienuntersuchungen mit chemisch nicht exakt definierten Graspollen brachten bei BESSOT ET AL. (1974) in 4 von 6, bei MERCIER ET AL. (1977) in einer von 14 und bei PILLIER-LORLETTE ET AL. (1977) in 2 von 12 Atopiefamilien Assoziationen zwischen Pollenempfindlichkeit und familiärem HLA-Haplotyp.

Damit ist unter besonderer Berücksichtigung der Arbeit von BLACK ET AL. (1976), die ja die umfangreichste Untersuchung vorlegten und als einzige mehrere chemisch definierte Antigene verwendeten, zusammenfassend mit PARSH ET AL. (1980) festzuhalten, daß bisher kein klarer Nachweis einer genetischen Kopplung zwischen spezifischer Immunantwort und familiärem HLA-Haplotyp gelungen ist.

Erfolgreich waren dagegen Untersuchungen, insbesondere der Arbeitsgruppe von PARSH, HSU und BIAS in Baltimore, die in Populationsstudien die Kopplung zwischen der Empfindlichkeit gegen einzelne, chemisch exakt definierte Antigene von Pollen und bestimmten HLA-Merkmalen der sensiblen Atopiker nachwiesen.

Das von dieser Arbeitsgruppe entwickelte Modell einer genetischen Kon-

trolle der Igi-Immunantwort soll im folgenden dargelegt werden.

Daß der basale Igl-Spiegel bei Atopikern in der Regel höher ist als bei Gesunden, ist seit JOHANSSON (1967) und BERG UND JOHANSSON (1969, 2) gut belegt und an großen Kollektiven untersucht (BARNIEL ET AL. 1981; Übersicht bei WÜTHRICH 1975 und 1980).

Der in Zwillingsstudien bereits vorher für IgG, IgA und IgM nachgewiesene Einfluß genetischer Faktoren auf den basalen Immunglobulinspiegel.

(ALLANSMITH ET AL. 1969, KALFF UND HILJANS 1969) konnte von BAZARAL ET AL. 1974 an 54 monozygoten und 39 dizygoten Zwillingspaaren, alle männlich und mittleren Alters, auch für IgE nachgewiesen werden.

Die monozygoten Zwillinge zeigten deutlich geringere Unterschiede im Igl-Spiegel zwischen den einzelnen Paaren als die dizygoten, was auf einen genetischen Einfluß zurückgeführt wird.

Untersuchungen von HORNE UND GERRARD (1975) an 205 Familien konnten diesen genetischen Einfluß auf den basalen Igl-Spiegel bestätigen.

Zudem unterstrichen Rassenvergleichsstudien von ORGEL ET AL. (1974) und GRENDBACHER (1975), die die IgE-Werte von in den USA geborenen Kindern untersuchten und für Philippinos, bzw. Schwarze, deutlich erhöhte Igl-Spiegel gegenüber Weißen fanden, die Bedeutung genetischer Faktoren für die IgE-Produktion.

Interessante Ergebnisse brachten auch Untersuchungen in Gebieten mit endemischen Igl-Vermehrungen, verursacht durch Parasitosen. Atopische Erkrankungen sind dort auffallend selten (ANDERSON 1974, GONFREY 1975), die Serum-Igl-Spiegel häufig deutlich erhöht (JOHANSSON ET AL. 1972, GONFREY 1975).

Zur Erklärung wurden Tierversuche herangezogen, in denen eine Schutzfunktion des Igl bei parasitären Erkrankungen wahrscheinlich gemacht wurde (BARTH ET AL. 1966, ULGIVIE ET AL. 1966), sowie eine Untersuchung, in der studentische Probanden absichtlich einer Ascaris-Invasion ausgesetzt wurden und in der gezeigt werden konnte, daß die Probanden mit der höchsten Igl-Serum-Antwort die wenigsten Würmer hatten (PHILLS ET AL. 1972). Auf Grund dieser Untersuchungen über die Zusammenhänge von Atopien, Parasitosen und IgE sowie auf Grund der oben angeführten Rassenvergleichsstudien und der übrigen Arbeiten zur Genetik der basalen Igl-Produktion entwickelte AUSTIN (1976) das Modell eines die basale Serum-Igl-Konzentration kontrollierenden Gens, dessen unterschiedliche Häufigkeit in verschiedenen Populationen sich durch Selektion erklären lasse.

PARSH stellte die Hypothese auf, daß sich, basierend auf der protektiven Funktion von IgE bei Parasitosen, auch innerhalb der europäisch-stämmigen, weißen Bevölkerung in den primitiven Gesellschaftsformationen der Frühzeit wegen der damals hohen Belastung durch parasitäre Erkrankungen ein selektiver Vorteil von Populationen mit genetisch bedingt hohen IgE-Werten ergeben habe, wie er in der Bevölkerung unterentwickelter Gebiete mit endemisch verbreiteten Parasitosen noch heute besteht.

Diesen früheren selektive Vorteil habe sich zwar, basierend auf dem erhöhten Allergierisiko der Träger hoher basaler IgE-Werte, seit dem Neolithikum (5000 - 2000 v.Chr.) mit dem Rückgang der Parasitosen in einen Nachteil gewandelt.

Wegen der niedrigen Mortalitätsrate der allergischen Krankheitsbilder habe dieser Nachteil jedoch keine wesentliche selektive Bedeutung gehabt, so daß man in der europäisch-stämmigen weißen Bevölkerung noch heute einen hohen Anteil mit genetisch bedingt hohen basalen IgE-Werten und damit verbundenem erhöhten Allergierisiko findet.

Den bis dahin unterschiedlich interpretierten Erbgang des Gens, das die Höhe der basalen IgE-Produktion bestimmt, klärten PARSH ET AL. (1974) in Familienuntersuchungen, bei denen sie ihre Probanden in eine Gruppe mit hohen IgE-Serumwerten und eine andere mit niedrigen Werten teilten.

Der Grenzwert für diese Gruppentrennung lag damals bei einem IgE-Serumspiegel von 95 U/ml, bei dem sich die beste Klassifizierung in allergische Individuen mit hohen Werten und nicht-allergische mit niedrigen Werten vornehmen ließ. In späteren Arbeiten setzten sie wegen der großen von Jahr zu Jahr beobachtbaren Schwankungen in der IgE-Produktion von Atopikern für diese einen Grenzwert von > 121 U/ml und für Gesunde einen Wert von < 85 U/ml fest (PARSH ET AL. 1977, 3).

Der Erbgang des Gens, das eine basale Erhöhung der IgE-Produktion hervorruft, ist nach diesen Untersuchungen rezessiv.

Dieses rezessive Gen ist autosomal, was sich im gleichen Anteil der Geschlechter bei den Probanden mit hohen und niedrigen IgE-Werten zeigt, und nicht an den HLA-Komplex gekoppelt.

Die Genfrequenz liegt nach der Berechnung von PARSH ET AL. (1974) bei 0,52. GENARD ET AL. (1978) fanden in ihrer Untersuchung der Erblichkeit von hohen IgE-Spiegeln an 173 Familien mit 0,49 einen ähnlichen Wert für die Genfrequenz.

Die Bedeutung dieses autosomal-rezessiven, nicht HLA-gekoppelten Gens

liegt in zu geringer Unterdrückung der IgE-Produktion, was zum Phänotyp mit hohen basalen IgE-Werten und überschießender IgE-Antwort auf eine Vielzahl von Antigenen, damit zur atopischen Erkrankung führt. Für einen weiteren Mechanismus der immungenetischen Kontrolle der IgE-Antwort machen PARSH ET AL. In-Gene sowie Is-Gene verantwortlich, die analog zu den im Tierversuch nachgewiesenen In-Genen hypothetisch auch beim Menschen angenommen werden und die im Gegensatz zu dem oben beschriebenen autosomal-rezessiven Gen antigenspezifisch und unbestimmte HLA-Merkmale gekoppelt sind.

In ihren Populationsstudien verwendeten sie chemisch exakt definierte Pollenantigene, nämlich Ra3, Ra5, Ra6 und das schon erwähnte AgE von Beifußgüttrigem Traubenkraut (*Ambrosia elation* = Ragweed) sowie Rye1 und Rye2 von Lolchpollen (*Lolium perenne*) und Ti3 und Ti30 von Wiesen-Lieschgraspollen (*Phleum pratense* = Timothy grass).

Für die Empfindlichkeit gegen Ra5 fanden sie positive Assoziationen mit HLA-B7 und noch ausgeprägter mit HLA-Dw2 (PARSH ET AL. 1973, 1975, 1980; GOODFRIEND ET AL. 1977).

Die Rye1-Sensibilität korrelierte am stärksten mit HLA-Dw3, daneben aber auch mit -B8 und schwächer mit -A1, das mit HLA-B8 und -Dw3 im „linkage disequilibrium“ steht, d.h. in festen Populationen, statistisch nachweisbar, häufig genetisch gekoppelt auftritt (PARSH ET AL. 1976; 1977, 2; 1980).

Die Empfindlichkeit gegen Rye2 war mit HLA-Dw3 und -B8 assoziiert (PARSH ET AL. 1980), die gegen Ra3 mit HLA-A2 und schwächer mit -B12 und -A28 (PARSH ET AL. 1977, 1; 1979; 1980).

Für die spezifische Sensibilität gegen diese vier Antigene wurde bereits der Versuch einer Genkartierung vorgelegt (PARSH ET AL. 1977, 3; 1980), der zwei hypothetische In-Gene annimmt.

Das In-Gen für die Antwort auf Ra5, Rye1 und Rye2 wird, entsprechend der stärksten Assoziation der Allergenempfindlichkeiten mit HLA-D-Merkmalen und schwächerer Assoziation mit HLA-B, in der Nähe des HLA-D-Genortes vermutet, der ja dem HLA-B-Genort benachbart ist.

Das zweite In-Gen, das für die Antwort auf Ra3 verantwortlich ist, soll in der Nähe des HLA-A-Genortes liegen, da hier die Assoziation mit einem HLA-A-Merkmal am stärksten ist.

Auch der Empfindlichkeit gegen Ti3 und Ra6 konnten mit HLA-B7, bzw. -B35, bestimmte HLA-Merkmale zugewiesen werden (WISSAIN ET AL. 1979, PARSH ET

AL. 1981), während sich bei Verwendung der sehr schweren Allergene AgE und Ti30 keine Assoziationen mit einem bestimmten HLA-Typ ergaben (BLANK ET AL. 1976, MARSH ET AL. 1980).

In ihren Untersuchungen konnten MARSH ET AL. (1976; 1977, 3; 1980) weiter nachweisen, daß ein Einfluß des übergeordneten rezessiven Gens, das die basale IgE-Produktion und die antigenunspezifische Hypersensibilität steuert, nur auf die IgE-Antwort gegen Allergene von mittlerem Molekulargewicht besteht. Für solche Allergene, wie Rye2 (MG = 11 000 D) oder Ra3 (MG = 12 300 D), kann nur bei niedrigen IgE-Ausgangswerten eine Assoziation mit bestimmten HLA-Merkmalen nachgewiesen werden, während hohe IgE-Ausgangswerte den Einfluß der spezifischen Ir-Gene maskieren. Dagegen ist bei leichten Antigenen, wie Ra5 (MG = 4990 D), die IgE-Antwort allein von der Existenz antigenspezifischer, HLA-assoziiierter Ir-Gene abhängig.

Die genetische Kontrolle der basalen IgE-Produktion hat hier wie bei den sehr schweren Allergenen, z.B. AgE mit einem Molekulargewicht von 37 800 D, keinen Einfluß.

Bei diesen sehr schweren Allergenen, wie AgE oder Ti30 (MG = 34 000 D) besteht, wie gesagt, auch keine Assoziation der Empfindlichkeit mit HLA-Merkmalen.

Rye1 scheint mit einem Molekulargewicht von 27 000 D an der Grenze zu den schweren Allergenen zu liegen. Hier sind Assoziationen zwischen Allergenempfindlichkeit und einzelnen HLA-Merkmalen nachweisbar; der Einfluß des die basalen IgE-Spiegel kontrollierenden Gens ist zwar vorhanden, aber deutlich schwächer als bei Rye2 und Ra3.

Bemerkenswert ist, daß MARSH ET AL. (1980) auch negative Assoziationen zwischen Allergensensibilität und einzelnen Histokompatibilitätsfaktoren finden konnten, und zwar für Ra3 mit HLA-A3 und -A11, für Rye1 mit HLA-A9 und für Ti3 mit HLA-A9 und -A10. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß Is-Gene, wahrscheinlich im HLA-Bereich, existieren. Neben der genetischen Kontrolle der basalen IgE-Produktion durch ein HLA-unabhängiges, autosomal-rezessives Gen und der Regulation der antigenspezifischen Reaktion durch HLA-assoziierte Ir- und Is-Gene ist als dritter Faktor im Modell der immungenetischen Regulation nach MARSH ET AL. (1980) die Existenz von HLA-assoziierten Genen in Erwägung zu ziehen, die generell und antigenunabhängig eine überschießende Immunantwort hervorrufen.

Hier ist insbesondere an das Merkmal HLA-B8 zu denken, allein oder gekoppelt mit -Dw3 oder -A1, das mit zahlreichen Krankheiten in Zusammenhang gebracht wird, in deren Pathogenese autogene oder exogene Sensibilisierungen eine Rolle spielen könnten, wie Myasthenia gravis, Lupus erythematoses, chronisch-aggressive Hepatitis, Dermatitis herpetiformis oder Zöliakie. HLA-B8 findet sich gehäuft ferner bei idiopathischem H. Addison, insulinbedürftigem Diabetes mellitus und Hypertyreose (Übersicht bei BERTRAMS 1976, DAUSSET UND SVEJGAARD 1977, RYDER ET AL. 1979). KISSMEYER-NIELSEN ET AL. (1971) und MICKY ET AL. (1971) zeigten in ihren Transplantationsstudien, daß Nierenempfänger mit dem HLA-B8- oder -A1-Merkmal wesentlich häufiger mit Transplantatabstoßung reagierten als andere Empfänger.

Umgekehrt scheint nach TERASAKI UND MICKY (1975) die Tumorzinzidenz beim Menschen, die mit Hyposensibilität des Immunsystems in Verbindung gebracht wird, mit den HLA-Merkmalen HLA-B8 und -A1 häufig negativ assoziiert zu sein.

Alle diese Ergebnisse veranlaßten MARSH ET AL. (1980) zu dem Versuch, unter ihren Probanden die Assoziation von HLA-B8 mit einer generell erhöhten Empfindlichkeit gegen die verschiedensten Antigene nachzuweisen. Dabei zeigten sie, daß bei der Testung mit einem Satz alltäglicher Umweltantigene (Gras- und Ragweedpollen, Katzen- und Hundehaare, Alternaria und Hausstaub) die Histokompatibilitätsmerkmale HLA-B8 und -Dw3 bei den zumindest gegenüber einem Allergen Hauttestpositiven signifikant häufiger auftraten als bei den Hauttestunempfindlichen.

Die gehäufte Assoziation der Allergensensibilität mit HLA-B8 und -Dw3 war auch beim Vergleich der Hauttestpositiven, die an atopischen Erkrankungen litten, mit den hauttestnegativen Gesunden nachzuweisen.

Da die spezifische Empfindlichkeit gegen Rye1 und Rye2, wie oben erwähnt, eine Kopplung mit HLA-Dw3 und HLA-B8 über ein antigenspezifisches Ir-Gen aufweisen soll und demnach Interferenzen mit der nachzuweisenden generell erhöhten Sensibilität durch HLA-B8-Assoziation möglich waren, wurde die Empfindlichkeit gegen Ragweed und Katzenhaar auch jeweils isoliert analysiert. Dabei ergab sich bei der Sensibilität gegen Ragweed eine erhöhte Assoziation mit HLA-B8, bei der gegen Katzenhaar eine erhöhte Assoziation mit HLA-B8, -Dw3 und -A1.

Die Annahme, eine generelle Überempfindlichkeit gegen Antigene sei mit HLA-B8 assoziiert, wurde durch LOWENSTEIN UND MARSH (1978) gestützt.

Sie untersuchten die Seren von 37 Ragweed-Allergikern auf die Anwesenheit von spezifischen IgE-Antikörpern gegen 7 verschiedene Ragweed-Allergene und fanden dabei eine deutlich erhöhte HLA-B8-Frequenz unter den Allergensensiblen, die von der spezifischen Empfindlichkeit gegen die einzelnen Ragweed-Allergene unabhängig war.

Damit ist festzuhalten, daß neben dem HLA-unabhängigen Gen, das eine hohe basale IgE-Produktion vermittelt, wahrscheinlich ein weiterer Faktor für die generelle Überempfindlichkeit gegen eine Vielzahl von Antigenen verantwortlich ist und daß dieser Faktor in Assoziation mit HLA-B8 vorliegt, eventuell auch mit den damit häufig gekoppelten Merkmalen HLA-Dw3 und -A1.

Nach der Darstellung des von der Arbeitsgruppe in Baltimore entwickelten Modells der immuno-genetischen Kontrolle der IgE-Antwort ist abschließend mit LLEVINE ET AL. (1972) und MARSH (1976) darauf hinzuweisen, daß darüber hinaus zu erwägen ist, ob auch andere für die immunologische Reaktion wichtige Vorgänge genetisch fixiert sind.

hier ist besonders an die im vorausgegangenen Kapitel dargelegten Vorgänge zu denken, wie Sensibilisierung gegenüber Antigenen bei Eindringen über die Schleimhaut als Eintrittspforte, IgA-Synthese, Mediatorfreisetzung, neuro-humorale und metabolische Abläufe.

1.3. Vorliegende Untersuchungen zur allergischen Diathese

Die ersten Kapitel haben deutlich gemacht, daß eine Vielzahl von Faktoren die Veranlagung zur atopischen Erkrankung bestimmt und daß wir unser Augenmerk nicht nur auf die verschiedenen genetischen Einflüsse richten dürfen, die uns die Atopien zu den „vorwiegend erbbedingten Krankheiten“ (VON VERSCHUER 1959) rechnen lassen.

Auch dürfen wir nicht allein von einem bestimmten pathogenetischen Zusammenhang, etwa der Reaginbildung, ausgehen, da bekannt ist, daß nur ein Teil der Atopiker Reaginbildner und die Reaginbildung somit keine obligate Begleiterscheinung atopischer Krankheiten ist (SCHNITZER 1960). Vielmehr haben wir in konstitutions-pathologischen Betrachtungsweise eine Zusammenschau der einwirkenden regulativen Zusammenhänge vorzunehmen. Der phänomenologisch-symptomatologische Begriff der allergischen Diathese nach KÄWTLER (1926), der „nichts vorwegnimmt, sich zu keinerlei Hypothese bekennt, sondern lediglich eine unmittelbar aus vielfältiger Beobachtung sich ergebende Tatsache zum Ausdruck bringt“ (VON PFAUNDLER 1911), berücksichtigt die Forderung nach einer solchen konstitutions-pathologischen Betrachtungsweise der Krankheitsveranlagung für Atopien, denn er faßt, wie bereits weiter vorn formuliert, sowohl die bekannten genetischen Einflüsse als auch die pathogenetischen Mechanismen der allergischen Sofortreaktion, ohne sie zwingend zu fordern oder vorauszusetzen und ohne die Einwirkung weiterer Faktoren zu vernachlässigen. Für die Beschreibung und quantitative Erfassung der Veranlagung zu atopischen Erkrankungen ist der Begriff der allergischen Diathese daher besonders geeignet.

Im folgenden soll eine Auswahl der zahlreichen Arbeiten zur allergischen Diathese vorgestellt werden, wobei allerdings auf Arbeiten über schichtspezifische, wohnungstopographische, ernährungsbedingte, psycho-typologische und andere sozio- und psycho-ökonomische Einflüsse nicht eingegangen wird, da diese Einflüsse als in der Regel erst spät auf die Krankheitsbereitschaft einwirkende Faktoren mit nicht unbedingt langfristiger Wirkung aufzufassen und daher eher unter dem Begriff der allergischen Disposition zu subsumieren sind.

1.3.1. Vorliegende Zwillingsuntersuchungen

Nach VON VERSCHUER (1959) liegen „vorwiegend erbbedingte Krankheiten“ dann vor, wenn die Konkordanz bezüglich der Krankheitsmanifestation bei zweieiigen Zwillingen (ZZ) deutlich kleiner ist als bei eineiigen (LZ). Trotz der demnach vielversprechenden Möglichkeit, über einen Vergleich der Konkordanzquoten von EZ und ZZ zu Aussagen über die Bedeutung eines genetischen Faktors zu kommen, wurde die Gruppe der atopischen Krankheiten bis in die 60er Jahre mit der Zwillingspathologischen Methode nur mangelhaft untersucht.

Zusammenstellungen über die einzelnen Paarbeobachtungen und kleineren Reihen der älteren Literatur finden sich bei SCHWARTZ (1952), NIEMANN (1962) und SCHADE (1964).

SCHWARTZ (1952) stellte 27 kasuistische EZ-Paare mit Asthma bronchiale aus der Literatur zusammen. Davon waren 22 Fälle bezüglich Asthma, 24 bezüglich einer allergischen Erkrankung konkordant. Nach SCHADE (1964) dürfte es sich jedoch um ein ausgelesenes Material handeln.

Die erste größere Serie wurde 1936 von SPAICH UND OSTERTAG vorgelegt, die 62 Zwillingspaare mit Heuschnupfen, Bronchialasthma, Migräne und Urtikaria untersuchten.

Konkordanz mit Bezug auf die jeweils gleiche Erkrankung zeigten bei den 9 Paaren mit Heuschnupfen 4 von 5 EZ (80 %), dagegen nur 1 von 4 ZZ (25 %), bei den 15 Paaren mit Migräne 6 von 10 EZ (60 %) und nur 2 von 5 ZZ (40 %), bei den 17 Paaren mit Urtikaria 8 von 12 EZ (66,7 %) und nur 2 von 5 ZZ (40 %) und bei den 21 Paaren mit Bronchialasthma 2 von 7 LZ (28,6 %), dagegen nur 1 von 14 ZZ (7,1 %).

Bezüglich einer allergischen Erkrankung überhaupt fand sich sogar eine Konkordanz von 100 % bei den EZ mit Heufieber und Migräne, eine solche von 91,7 % bei den EZ mit Urtikaria und eine von 57,1 % bei den EZ mit Asthma bronchiale.

Damit konnten SPAICH UND OSTERTAG erstmals an einer größeren Zwillingsreihe aufzeigen, daß es eine genetische Belastung gibt, an Allergien zu erkranken, und daß diese genetische Belastung sich nicht auf bestimmte Erkrankungsformen beschränkt, obwohl eine deutliche Tendenz zu gleichen Organwahl besteht.

HARVARD UND HALGE fanden 1956 in noch umfangreicheren Zwillingsserien bei 64 Paaren mit Asthma bronchiale eine Konkordanz bezüglich Asthma bei 10

von 20 EZ (50 %), dagegen nur bei 4 von 44 ZZ (9,1 %). Bei 84 Paaren mit Migräne fanden sie eine Konkordanz bezüglich Migräne bei 12 von 24 EZ (50 %) und bei 6 von 60 ZZ (10 %).

SCHWEDER untersuchte 1960 35 Zwillingspaare mit Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis und/oder Neurodermitis.

Dabei fand sich eine Konkordanz mit Bezug auf die jeweils gleiche Erkrankung für Neurodermitis bei 2 von 4 EZ und keinem der 2 ZZ, für Bronchialasthma bei 1 von 3 EZ und keinem der 12 ZZ und für Rhinitis allergica bei 4 von 9 EZ und nur 1 von 13 ZZ.

Bezüglich einer atopischen Erkrankung überhaupt waren von 12 EZ 6 Paare (50 %) konkordant, von den 23 ZZ dagegen nur 1 Paar (4,4 %).

Auch bei SCHWEDER wirkten sich die gefundenen genetischen Belastungen ausgesprochen organspezifisch aus.

1960 berichtete RAJKA von 14 Zwillingspaaren mit Neurodermitis.

Er fand Konkordanz bezüglich Neurodermitis auch des Partners bei 3 von 5 EZ (60 %) und 6 von 9 ZZ (66,7 %), damit also keine erhöhte Konkordanzquote der monozygoten Paare.

Eine erhöhte Konkordanzquote der EZ für Neurodermitis fand jedoch NIERMANN (1958, 1962), der in seinem eigenen Krankengut von 18 Paaren mit Neurodermitis 5 EZ und 3 ZZ mit konkordantem sowie kein EZ-Paar, aber 10 ZZ-Paare mit diskordantem Auftreten von Neurodermitis sah. Der Konkordanzquotient betrug demnach 100 % : 23,1 %.

In einer Zusammenfassung von 30 Zwillingspaaren mit Neurodermitis, nämlich den 18 Paaren aus den eigenen Untersuchungen, 6 Paaren von SCHWEDER (1960) und 6 Paaren aus der älteren Literatur, kam NIERMANN (1962) zu einer Konkordanz bezüglich Neurodermitis bei 10 von 12 EZ und nur 5 von 18 ZZ und damit einem Konkordanzquotienten von 85 % : 27,8 %.

Wie für Neurodermitis wies NIERMANN (1958, 1962) auch für Urtikaria den bedeutenden genetischen Einfluß auf Manifestationswahrscheinlichkeit der Atopie und Organwahl nach. Bei 18 Paaren mit Urtikaria aus seinem eigenen Krankengut waren beide von 2 EZ-Paaren (100 %) konkordant bezüglich Urtikaria, dagegen nur 4 von 16 ZZ (25 %).

Eine erhöhte Konkordanzquote der EZ-Paare fand NIERMANN (1962) auch bei einer Zusammenstellung von 49 Zwillingspaaren mit Urtikaria, nämlich den 18 Paaren aus den eigenen Untersuchungen, 19 Paaren von SPILGEL UND OSTERTAG (1936) und 12 Paaren aus der älteren Literatur. Hier waren 22 von 28 EZ (78,6 %) und 5 von 21 ZZ (23,8 %) konkordant bezüglich

Urtikaria.

Relativ umfangreiche Zwillingsserien wurden 1962 von TEODORI vorgelegt. Absolute Konkordanz mit Bezug auf die jeweils gleiche Erkrankung zeigten bei den 62 Paaren mit Asthma bronchiale 2 von 9 EZ (22,2 %) , 5 von 40 ZZ (12,5 %) und 7 von 13 nicht sicher einzuordnenden Paaren (53,9 %) sowie bei den 176 Paaren mit allergischer Rhinitis 26 von 42 EZ (61,9 %), 27 von 94 ZZ (28,7 %) und 17 von 40 Unsicheren (42,5 %).

Bei 238 Paaren mit Urtikaria fand sich absolute Konkordanz bei 37 von 60 EZ (61,7 %), 40 von 122 ZZ (32,8 %) und 27 von 56 Paaren unsicherer Zugehörigkeit (48,2 %). Höchste Konkordanzquoten der EZ-Paare und niedrigste der ZZ-Paare wurden auch bei 174 Zwillingspaaren mit Ekzem gefunden. Hier waren 23 von 39 EZ (59 %), 33 von 89 ZZ (37,1 %) und 21 von 46 Unsicheren (45,7 %) absolut konkordant in Bezug auf Ekzem.

Schließlich stellte TEODORI die Gesamtheit seiner 150 EZ mit Asthma bronchiale, Rhinitis allergica, Urtikaria und Ekzem der entsprechenden Gesamtheit von 345 ZZ gegenüber. Absolute Konkordanz bezüglich der jeweiligen Erkrankung lag von bei 88 EZ (58,7 %) und nur 105 ZZ (30,4 %). Die erhöhte Konkordanzquote der monozygoten Zwillingspaare gegenüber den dizygoten sowie die auffällige Spezifität der Organwahl ließen ihn vermuten, die Atopie sei „*héréditaire à la même maladie*“.

In der Tat sprechen seine Zahlen dafür, daß die allergische Diathese sich unter gleichen Milieubedingungen fast immer in derselben Form zeigt, wenn das gemeinsame Erbgut groß genug ist.

PARROT ET AL. untersuchten 1962 in einer Zwillingsserie von 250 monozygoten und 342 dizygoten Paaren die Allergiemanifestation in Form von Bronchialasthma, Quincke-Ödem, Urtikaria, allergischer Rhinitis und/oder Ekzem, ohne die Organmanifestation zu beachten.

Bei den 58 allergischen EZ-Paaren war in 33 Fällen (56,9 %) auch der Partner allergisch, bei den 123 allergischen ZZ-Paaren dagegen nur in 54 Fällen (43,9 %).

Ähnliche Konkordanzwerte wie in den Zusammenfassungen mehrerer allergischer Erkrankungen bei TEODORI und PARROT ET AL. fand auch SCHNYDER (1970) in einer Zusammenstellung von 544 Atopie-Zwillingspaaren mit Asthma bronchiale, Rhinitis allergica und/oder Neurodermitis.

Er verwendete hierzu die 30 Paare mit Asthma, bzw. Rhinitis allergica, von SMICH UND OSTERFAG, die 64 Asthma-Paare von HARVALI UND HALGEL, die 14 Neurodermitis-Paare von RAJKA, die 18 Neurodermitis-Paare von

NIERMANN sowie 383 Paare von TEODORI und 35 aus seiner eigenen Arbeit von 1960. Von den 144 EZ-Paaren waren 83 (57,6 %) konkordant bezüglich Atopie, von den 400 ZZ-Paaren dagegen nur 150 (37,5 %).

Am Rande sei erwähnt, daß NIERMANN (1962) an 19 Zwillingspaaren mit Kontaktekzem eine Konkordanz bei 1 von 5 EZ, dagegen bei keinem von 14 ZZ fand und damit die Annahme einer beschränkten erblichen Disposition auch für das Kontaktekzem stützen konnte.

1971 legte EDFORS-LUBS eine Untersuchung hinsichtlich allergischer Erkrankungen an 6996 Zwillingspaaren jeweils gleichen Geschlechts vor, die im schwedischen Zwillingsregister erfaßt waren.

Hervorzuheben ist hier die statistisch hoch signifikant beim weiblichen Geschlecht gegenüber dem männlichen erhöhte Prävalenz von Migräne (11,1 % : 3,9 %), Arthritis (13,2 % : 7,8 %), Kontaktallergie (6,3 % : 2,8 %), Nahrungsmittelallergie (17,8 % : 13,7 %) und Urtikaria (3,1 % : 2,0 %) sowie ein leichtes Überwiegen der weiblichen Prävalenz bei Bronchialasthma (4,0 % : 3,5 %) und Neurodermitis, einschließlich der kindlichen Formen (2,6 % : 2,3 %). Demgegenüber wurde eine erhöhte Prävalenz beim männlichen Geschlecht nur für die Pollinose gefunden (15,5 % : 14,2 %).

Für die intraindividuelle Kombination der allergischen Kardinalsymptome Bronchialasthma, Pollinose, Neurodermitis und Kontaktdermatitis ergaben sich bei allen Kombinationen, bemerkenswerter Weise auch bei denen mit Kontaktdermatitis, statistisch hoch signifikante positive Korrelationen. EDFORS-LUBS errechnete für jede einzelne der spezifischen Manifestationsformen Bronchialasthma, Pollinose, Neurodermitis und Kontaktdermatitis ein 2,0 bis 3,5fach erhöhtes Risiko der Erkrankten gegenüber den Gesunden, an einem der jeweils anderen Kardinalsymptome zu erkranken.

Bei Untersuchung des paarweisen Auftretens dieser allergischen Kardinalsymptome in den einzelnen Zwillingspaaren fanden sich für die jeweils gleiche Manifestationsform der Paare sowohl in der EZ-Reihe als auch in der ZZ-Reihe statistisch hoch signifikante Korrelationen.

Dagegen waren die Korrelationen für die paarweise Kombination unterschiedlicher Manifestationen deutlich niedriger, nur in der EZ-Reihe immer statistisch signifikant und in der ZZ-Reihe zwar immer positiv, jedoch nur für die Kombination Asthma-Pollinose statistisch signifikant. Da die Paare der EZ-Reihe gegenüber denen der ZZ-Reihe sowohl für

gleiche als auch für unterschiedliche Manifestationsformen bei allen Kombinationen einen höheren Assoziationsgrad aufwiesen, ist ein genetischer Faktor anzunehmen.

Wie der deutlich höhere Assoziationsgrad von gleichen Manifestationsformen gegenüber unterschiedlichen zeigt, der sowohl bei den EZ-Paaren als auch bei den ZZ-Paaren gefunden wurde, hat dieser genetische Faktor einen starken Einfluß auf die Organwahl bei Atopie.

Weiter konnte EDFORS-LÜBS statistisch hoch signifikante, intraindividuelle Kombinationen mit Bronchialasthma, Pollinose, Neurodermitis und Kontaktdermatitis für Nahrungsmittelallergie, Unikaria, Migräne und Arthritis nachweisen. Die Kombinationen mit den vier genannten Kardinalsymptomen waren auch für Psoriasis signifikant, wenn auch schwächer. Beim Vergleich der Konkordanzquoten von EZ und ZZ bezüglich jeweils gleicher Erkrankung der Zwillingspartner ergaben sich statistisch hoch signifikante Unterschiede bei Asthma bronchiale (19,0 % : 4,8 %), Pollinose (21,4 % : 13,6 %) und Neurodermitis (15,4 % : 4,5 %) sowie geringere, statistisch nicht signifikante Unterschiede bei Kontaktdermatitis (9,6 % : 6,1 %).

Auch beim Konkordanzvergleich der gemischten Gruppe mit Asthma, Pollinose und/oder Neurodermitis zeigten die EZ statistisch hoch signifikant erhöhte Konkordanz der Paare gegenüber den ZZ (25,3 % : 16,2 %).

Damit konnte wiederum der genetische Einfluß auf die Manifestation von Bronchialasthma, Pollinose und Neurodermitis bestätigt werden, während der genetische Faktor bei Kontaktdermatitis diskutabel, aber unbewiesen blieb.

Auf Grund ihrer Berechnungen kam EDFORS-LÜBS zu dem Schluß, bei den atopischen Erkrankungen müsse eine multifaktorielle Erbllichkeit, also Polygenie, vorliegen, was zweifellos richtig ist und durch die Konkordanzwerte der übrigen Zwillingsuntersuchungen bestätigt wird.

Auf diesen Modus der Erbllichkeit bei Atopien soll später noch eingegangen werden.

Am Ende dieses Abschnitts sei schließlich noch auf die bereits dargestellte Arbeit von BAZARAL ET AL. (1971) verwiesen, die an 54 EZ- und 39 ZZ-Paaren den bereits vorher für IgG, IgA und IgM in Zwillingsstudien (ALLANSMITH ET AL. 1969, KALFF UND HILMANS 1969) nachgewiesenen Einfluß genetischer Faktoren auf den basalen Immunglobulinspiegel auch für IgE nachweisen konnten.

Auch sei die Arbeit von FALLIERS ET AL. (1971) erwähnt, die an zwei monozygoten, weiblichen Zwillingspaaren mit jeweils diskordantem Auftreten von Asthma bronchiale die β -Blockade-Theorie von SCINTIVANGI (1968) stützen konnten, indem sie bei den asthmatischen Partnern neben erhöhter Bronchialreagibilität auf Metacholininhalation auch niedrigere Adenylzyklase-aktivitäten in der Leukozytenmembran als bei den gesunden nachwiesen, was bei der Reaktion auf β -adrenerge Stimuli ungünstige Bedingungen sowohl für die Erhöhung des intrazellulären c-AMP-Spiegels als auch für die damit verbundene Hemmung der Mediatorfreisetzung nahelegt.

1.3.2. Vorliegende Familienuntersuchungen und Populationsstudien

1.3.2.1. Zur familiären Belastung und zum Erbgang

Es liegt eine große Zahl von Untersuchungen zur Klärung der familion-pathologischen Verhältnisse bei Allergien vor, so daß hier nur eine begrenzte Auswahl dargestellt werden kann.

Ein Großteil dieser Studien, insbesondere der älteren, bezieht sich jedoch nicht auf einzelne allergische Krankheitsbilder, sondern faßt verschiedene Manifestationsformen der Allergie unter Begriffen, wie Idiosynkrasie, Allergia major und minor, Atopie, Idioplaxis oder allergischer Diathese, zusammen.

Dabei wird, je nach Auffassung des Autors, eine unterschiedliche Auswahl aus dem Spektrum klinisch allergischer Manifestationen getroffen und damit ein Vergleich der einschlägigen Arbeiten enorm erschwert.

Trotzdem soll hier versucht werden, einen Überblick über die vorliegenden Arbeiten zu vermitteln.

Nachdem RAPIN bereits 1907 den Zusammenhang verschiedener Allergieformen als „angioneuroses familiales“ erkannt hatte, DRINKWATER (1909) auf Grund seiner Untersuchung einer umfangreichen Asthmatisersippe mit 43 % Erkrankten schon einen dominanten Erbgang vermutete und VON STRÖMILL (1910) eine exsultative Diathese als gemeinsame Grundlage von Asthma, Intikuria, Ninke-Ödem, Ekzemen, Migräne, Rhinitiden und Colica mucosa ansah, wurde 1916 von COOKE UND VAN DER VEER die erste größere genetische Arbeit vorgelegt, die für viele spätere Untersuchungen grundlegend wurde. Sie basierte auf familienanamnestischen Angaben von 504 Probanden mit Bronchialasthma, Heufieber, vasomotorischen Rhinitis, Intikuria, Ninke-Ödem und/oder akuter Gastroenteritis nach Genuß von Fisch und Erdbeeren

und ließ die Autoren auf einen dominanten Erbgang der Allergie schließen. Im gleichen Jahr fand SCHIEPEGRELL (1916) bei 415 Patienten mit Heufieber eine spezifische familiäre Belastung durch Pollinose in 36,5 % der Fälle. 1920 untersuchte ADKINSON die Familien von 400 Asthmatikern, wobei sie die anamnestisch erhobenen Fälle von Bronchialasthma, aber auch die von Heuschnupfen, Urtikaria oder Ekzem als familiäre Belastung wertete. ADKINSON neigte zur Annahme eines rezessiven Erbganges, weil sie damit den größten Teil ihres Stammbaum-Materials erklären konnte, gab aber zu, daß sich eine ganze Reihe von Fällen nur bei Annahme von Dominanz einfach erklären ließ.

Sie machte zudem die wichtige Feststellung, daß sich die Asthmiker mit und ohne Reaginbildung genetisch gleich verhalten, und schloß daraus, daß beim Asthma nicht in erster Linie die Sensibilisierbarkeit vererbt wird, sondern vielmehr die Organbereitschaft, Reize allergischer oder auch nicht-allergischer Art mit Asthma zu beantworten.

1924 verifizierten SPAIN UND COOKE die Ergebnisse von COOKE UND VAN DER VEER an einem besseren Material, das 462 hauttestpositive Asthma- und Heuschnupfenfälle umfaßte. Auch für die anamnestisch erhobene familiäre Belastung wurde diesmal das alleinige Auftreten von Urtikaria, Quincke-Ödem und/oder akuter Gastroenteritis nicht mehr berücksichtigt.

Die Autoren postulierten einen dominanten Erbgang für Bronchialasthma und Heuschnupfen, erörterten aber auch einen multiplen dominanten Faktor, weil dadurch eine Erklärung für die Variationen in Ausbildungsgrad und Manifestationsalter erleichtert würde.

CLARKE, DONALLY UND COCA befaßten sich 1928 mit der Häufigkeit von Heuschnupfen in Asthmikerfamilien und umgekehrt von Asthma in Heuschnupfenfamilien. Da sie eine gewisse familiäre Organkonstanz fanden, nahmen sie an, daß die beiden allergischen Manifestationen zumindest teilweise getrennten genetischen Einflüssen unterliegen.

1930 untersuchte BRAY die Häufigkeit von Bronchialasthma, Heuschnupfen, Urtikaria, Ekzemen und/oder Migräne bei 4152 Verwandten von 200 nicht ausgewählten Kinderfällen mit Asthma bronchiale. Da mehr als die Hälfte der Asthmafälle familiär belastet war, nahm BRAY einen dominanten Erbgang der allergischen Diathese an. Er vertrat die Auffassung, daß sich die Erblichkeit nicht auf eine spezifische Allergieform richtet, sondern daß ein polyphäner Effekt eines dominant wirkenden Gens vorliege.

In den folgenden Jahren wurden mehrere Arbeiten zur spezifischen famili-

ären Belastung von Asthmatikern vorgelegt.

So fand PIPERS (1930) bei 23,3 % seiner 547 Asthmatischer auch Asthma in der Familienanamnese, VON BUENGER (1931) bei 25,2 % seiner 576 Asthmatischer, ADAMI (1932) bei 26 % seiner 1500 Asthmatischer und MAGOE (1936) bei 23 % seiner 520 Asthmatischer.

MAGOE untersuchte auch die familiäre Belastung von 48 Pollinikern und fand eine solche durch Pollinose in 23 % und eine durch Asthma in 14 % der Fälle.

Damit entsprachen seine Ergebnisse denen von MAG (1932), der bei 165 Pollinikern 18,2 % durch Pollinose und 13,3 % durch Asthma familiär belastet gefunden hatte.

Denselben Vererbungsmodus der allergischen Diathese wie BRAY vermuteten auch RICHARDS UND BALVEAT, die 1933 im Rahmen ihrer umfangreichen Vererbungsstudien bei Mignäne auch die Vererbung von Bronchialasthma und Heuschnupfen untersuchten und die, wie BRAY, neben Asthma und Heuschnupfen auch das Auftreten von Urtikaria, Mignäne und Ekzemen verschiedener Genese bei den Familienangehörigen als familiäre Belastung werteten. Sie versuchten zunächst, die Familiarität der Allergien durch Annahme von zwei Genen zu erklären, von denen eines die Möglichkeit übertrage, allergisch zu reagieren, während ein zweites modifizierendes Gen die Art der Manifestation festlege. Da sie jedoch diese Hypothese an kasuistischen Beobachtungen nicht beweisen konnten, nahmen sie schließlich doch eine monofaktorielle dominante Vererbung der allergischen Diathese durch ein polyphänes Gen an.

Diese Annahme eines dominanten Gens für Allergie mit polyphänem Effekt wurde von FUCHLER UND KEELER geteilt, die 1934 eine ausgewählte Familie durchforschten, in der von 454 Personen 102 an Allergien verschiedenster Art erkrankt waren.

Von einem sehr weit gefaßten Allergiebegriff ging auch die Arbeit von LELI (1939) aus, der bei den Eltern von 100 allergischen Kindern in 71 % der Fälle allergische Erkrankungen fand, bei den Eltern von 100 nicht-allergischen Kindern dagegen nur in 12 %.

HORNECK (1940) arbeitete bei seiner Untersuchung von 25 Allergikersippen ebenfalls mit einem umfassenden Allergiebegriff, fand bei 265 Allergikern in 48,6 % der Fälle mindestens einen allergischen Elternteil, was für dominanten Erbgang sprach, und beobachtete, wie schon CLARKE, DONALDY UND COCA (1928), daß in der Generationenfolge häufig die gleichen allergi-

schen Krankheiten in Erscheinung traten.

Diese relative Organkonstanz deutete er, wie übrigens von ihm schon SALLS (1939), dahin, daß der Disposition zur veränderten Reaktionsfähigkeit auch noch erbliche Anlagen zugrunde liegen müssen, die auf das Erfolgsorgan einen Einfluß im Sinne der Organanfälligkeit haben.

auf die Tatsache, daß sich in bezug auf das sogenannte Schockorgan, an dem sich die Atopie manifestiert, ein deutlicher hereditärer Einfluß feststellen läßt, verwies insbesondere der Zürcher Konstitutions- und Vererbungsforscher HANHART in zahlreichen Arbeiten (1934, 1936, 1937, 1940, 1951, 1952, 1957).

Auch HANHART ging in seinen umfangreichen kasuistischen Familienbeobachtungen, größtenteils aus dem schweizer Patriziat, von einem außerordentlich weitgefaßten Allergiebegriff aus, der neben den Atopien Asthma Bronchiale, Rhinitis allergica und vasomotorica, Neurodermitis und konstitutionelles Kindereczem auch allergische Krankheiten im weiteren Sinne umfaßte, wie Urticaria acuta et chronica, Quincke-Ödem, Gastrointestinal- und Lebensmittell allergien, allergische und toxische Kontaktekzeme, seborrhoische und kryptogenetische Ekzeme, Strophulus infantum sowie Négrine, Colica mucosa, Cholecystopathien, Nephropathien, Neuropathien und rheumatische Erkrankungen.

Auf Grund seiner zahlreichen Stammbaumuntersuchungen, die allerdings ohne massenstatistische Bearbeitung blieben, schloß HANHART (1934), daß es „im wesentlichen eine allgemeine Anlage zu Id.-Bereitschaft sein muß, die sich vererbt.“ Für den Erbgang zog er multiple Allelie in Erwägung (1934): „Ob sich diese allgemeine Anlage zu Id.-Bereitschaft monomer oder elux, was entschieden in Betracht zu ziehen ist, nach Art der multiplen Allelie vererbt, wird erst im Laufe weiterer Untersuchungen zu entscheiden sein.“ Und immer wieder hob er hervor, seine Stammbäume brüchten „eine gleichartige Organwahl (HANSEN) zum Ausdruck, die kaum mit der Annahme einer monomeren Erbanlage vereinbar ist“ (1934).

MEYER, ZIEVE UND FRIES versuchten 1936, die genotypischen Verhältnisse bei Allergien durch einen intermediären Erbgang zu erklären.

Da nach SPAIN UND COOKE (1924) das Manifestationsalter von der Schwere der familiären Belastung abhängig sein soll, postulierten sie, daß einem früh manifestierenden Allergiker nicht dieselbe Genkonstellation eigen sein könne wie einem spät manifestierenden, und nahmen intermediäre Vererbung durch ein monohybrides, polyphänes Gen an. Dabei ist das gesuchte

Gen (H) dominant über das die Allergie übertragende Gen (h). Menschen mit der homozygoten Genkonstellation HH sind Zeit ihres Lebens gesund und können keine Allergien übertragen. Homozygote mit der Konstellation Hh erkranken obligat vor dem 16. Lebensjahr, während Heterozygote (Hh) zu fünf Sechstel selbst gesund, jedoch latente Überträger sind und zu ein Sechstel nach der Pubertät an allergischen Manifestationen erkranken. Für diese Arbeitshypothese errechneten die Autoren die Erwartungswerte für das von COOKE UND VAN DER VEER (1916), SPAIN UND COOKE (1924) sowie BRAY (1930) publizierte Zahlenmaterial und fanden für alle drei Arbeiten übereinstimmende Resultate.

Gegen die Hypothese von WIENER ET AL. wurden zahlreiche Einwände erhoben. So beobachteten sowohl GUTTMAN (1951) als auch HANNAERT* (1957), daß Kinder (Hh) von Eltern, die beide vor der Pubertät an Asthma oder Heuschnupfen erkrankt waren (Hh x Hh), selbst nach der Pubertät gesund bleiben können. Ferner sah CHANDIT (1956) ein monozygoten Zwillingsspaar, von dem ein Zwilling vor, der andere erst nach der Pubertät erkrankte.

HANNAERT (1952, 1957) erachtete die Theorie auch deshalb als unzulänglich, weil sie keine Erklärung der oft regelmäßig dominanten Organwahl (Hh x Hh) giebt.

Zudem ist mit SCHWYDER (1960) darauf hinzuweisen, daß Familien früh manifestierender Allergiker sich zuverlässiger familienpathologisch aufarbeiten lassen als Familien spät manifestierender Probanden, da von letzteren oft schon ein Teil der Parentalgeneration, teilweise sogar der Geschwister verstorben ist.

In den Untersuchungen von RATNER, SILBERMAN UND GREENBURGH (1941) sowie von GUTTMAN (1951), SCHWARTZ (1952) und ALBRICHT (1960), bei denen sicher keine ungenügend untersuchten Sippen in die statistische Berechnung eingingen, wurde in bezug auf die familiäre Belastung kein signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Spätmanifestierenden im Sinne von WIENER ET AL. gefunden, so daß die Hypothese eines intermediären Erbganges heute einheitlich abgelehnt wird.

1946 untersuchten STILES UND JOHNSTON eine Familie mit 232 Personen in 5 Generationen auf respiratorische Allergien, insbesondere Asthma, und fanden 22,4 % Erkrankte gegenüber 7 % in der allgemeinen Population.

In der Familienanamnese von 605 norwegischen Pollinotikern ergab sich nach NIDRUP (1945) in 47,4 % der Fälle eine Belastung durch Pollinose und in 8,9 % eine durch Bronchialasthma.

Die etwas niedrigere familiäre Pollinosebelastung (34 %) ergab sich nach *WILLI UND SCHWARTZ (1947)* bei 69 dänischen Heufieberpatienten.

In der Dissertation von *NEFAND (1948)* fand sich bei 100 Neurodermitikern ein familiäres Vorkommen von Asthma in 22 %, von Heufieber in 6 % und von Ekzem in 29 %.

Damit ergab sich eine nicht ganz so hohe familiäre Belastung der Neurodermitiker mit respiratorischen Atopien wie bei den 1939 von *TACHAU* untersuchten 38 Neurodermitispatienten, die in 36,8 % der Fälle familiär mit Pollinose und/oder Asthma belastet waren.

MOOS (1951) fand bei 27,6 % von 221 Patienten mit atopischer Dermatitis eine positive Familiengeschichte, bei Einbeziehung von Asthma sogar bei 37,6 %. Die Eltern wiesen eine Neurodermitis bei 10,9 % der Fälle auf, die Geschwister bei 9,9 %.

Aufbauend auf Vorarbeiten von *RATNER (1937, 1942)* versuchten *RATNER UND SILBERMAN (1952, 1953)* das Erblichkeitskonzept für Allergien generell in Frage zu stellen und zu zeigen, daß die gefundenen familiären Häufungen lediglich der statistischen Erwartung entsprechen und ein Erbgang nicht unwahrscheinlich sei.

Sie untersuchten die Familienmitglieder von 250 allergischen Kindern und fanden bei den Eltern mit 11,8 %, bei den Großeltern mit 7,1 %, bei den Geschwistern mit 8,8 % und bei der Gesamtheit von Familienmitgliedern mit 9,8 % allergisch Erkrankten keine größere Allergiehäufigkeit als in einer Vergleichsstichprobe von 3000 Personen mit 10,0 % Allergikern.

Ihre Schlußfolgerungen sind jedoch insofern zweifelhaft, als es sich bei der Vergleichsgruppe um Ärzte, Medizinstudenten und Krankenschwestern handelte, damit um eine soziale Gruppe, die nach den Beobachtungen von *HAHNHART* und vielen modernen Autoren eine erheblich höhere allergische Krankheitsrate aufweist als die übrige Bevölkerung.

Einem überzeugenden Beweis für die familiäre Häufung von Allergien lieferte *GUTTMANN (1951)* in drei Untersuchungsserien.

In einer ersten Serie, die von den Verwandten nicht-allergischer Probanden ausging und die sich auf 1093 Personen in 58 Familien erstreckte, wurden 5 % Allergiker gefunden. Die Allergiefälle traten jedoch nur in 17 Familien (30 %) auf, während die übrigen Familien allergiefrei waren.

In einer zweiten Serie, die von 138 ebenfalls gesunden Probanden ausging, wurden 2000 allergiefreie Verwandte nach 10 Jahren nachuntersucht. In der Zwischenzeit waren 2,4 % der Untersuchten allergiekrank geworden, wobei

sich die Neu-Allergiker auf nur 27 % der Familien verteilen.

In einer dritten Serie wurden 4000 Angehörige von 333 Patienten mit Asthma bronchiale und Heufieber untersucht und dabei mit 14,3 % fast dreimal soviel Allergiker gefunden wie in der ersten Serie. Bei Erkrankung beider Eltern waren sogar siebenmal soviel Kinder von Allergien betroffen wie in gesunden Familien. Damit wird der Umfang der familiären Belastung deutlich, wenn auch nicht zu übersehen ist, daß ein beträchtlicher Anteil von solitären Allergiefällen vorkommt.

Eine sehr umfangreiche, exakt durchgeführte Studie über die Vererbung der sogenannten familiär dispositionellen Allergien legte SCHWARTZ 1952 vor. Das Material setzte sich aus den Familien von 191 Asthmatikern, von 200 Kontrollprobanden und von 50 Bäckerasthmafällen zusammen, wobei sich die Untersuchung der Verwandten auf 1634, 1790 und 391 Personen erstreckte. SCHWARTZ untersuchte sowohl die korrelativen Beziehungen zwischen verschiedenen allergischen Manifestationen als auch die familiären Belastungen. Er beschränkte sich nicht auf die Untersuchung von bronchialasthma, Heuschnupfen, vasomotorischer Rhinitis und Neurodermitis, sondern schloß auch Ekzeme verschiedener Genese, Urtikaria, Quincke-Ödem, Migräne, gastrointestinale Allergie, ja sogar Epilepsie, Ichthyosis und Psoriasis in seine Arbeit ein.

Dabei fand er in den Familien der Astmatiker gegenüber den Familien der Gesunden eine beträchtliche Erhöhung der Häufigkeit von Bronchialasthma (6,61 % : 1,01 %), vasomotorischer Rhinitis (6,24 % : 1,0 %), Neurodermitis (0,5 % : 0,1 %) und Heufieber (0,9 % : 0,3 %) und eine nur geringe Erhöhung der Häufigkeit von Urtikaria (8,2 % : 7,2 %), Quincke-Ödem (2,26 % : 1,45 %), Migräne (5,2 % : 4,1 %) und Ekzem (5,51 % : 4,59 %). Gastrointestinale Allergien, Ichthyosis, Epilepsie und Psoriasis wurden unter den Verwandten der Astmatiker nicht häufiger gefunden als unter denen der Kontrollgruppe.

SCHWARTZ teilte seine Asthmafälle nach klinischen Gesichtspunkten in „allergische“ mit Reaktion auf ein definierbares, spezifisches Allergen und „nicht-allergische“ ohne Reaktion auf ein solches Allergen. Er zeigte, daß die familiäre Belastung in beiden Gruppen gleich war, bronchialasthma also familienpathologisch als einheitliches Krankheitsbild aufzufassen ist.

Die atopische Bronchialasthma, vasomotorische Rhinitis, atopische Dermatitis und wahrscheinlich auch Heufieber faßte er als genetisch einheitliche

Gruppe auf.

In Hinblick des Erfolges entschied er sich nach sorgfältigem Abwägen der Untersuchungsergebnisse und Betrachtung der einzelnen Stammbäume, insbesondere wegen des Vorkommens von Bronchialasthma in mehreren aufeinanderfolgenden Generationen, für ein polyphänes Gen mit dominantem Erbgang und 40 % Penetranz. Für das Bronchialasthma nahm SCHMIDT zusätzlich einen genetischen Lokalisationsfaktor an.

Für die übrigen untersuchten allergischen Erkrankungen, wie Urtikaria, Quincke-Ödem, Nigrosine oder Ekzem, hielt er eine genetische Beziehung zum Asthma für unwahrscheinlich.

1933 hatten WISE UND STULTZBERGER die Neurodermitis dem Formenkreis der Atopien im Sinne von WGA zugeordnet, weil sich zum ersten bei mehr als der Hälfte aller Neurodermitisfälle mit Hilfe des Intrakutan-, bzw. Scratch- oder Pricktests, Reagine nachweisen ließen, die vielfach auch übertragbar waren, weil zum zweiten mehr als die Hälfte der Neurodermitisfälle mit Bronchialasthma oder allergischer Rhinitis kombiniert war und weil zum dritten unter den Verwandten von Neurodermitikern häufig weitere Fälle von Neurodermitis, Asthma und allergischer Rhinitis auftraten. In der Folgezeit war man sowohl von der korrelationspathologischen als auch der genetischen Zusammengehörigkeit dieser Erkrankungen ausgegangen.

1945 nahm 1954 wieder eine Trennung der drei zur Atopie zusammengefaßten Krankheitsbilder vor. Er untersuchte 198 auslesefrei gewonnene Probanden (99 Ehepaare), die sämtlich einer sozial gehobenen Bevölkerungsschicht angehörten und von denen 16,16 % mit Asthma, 7,07 % mit Pollenrhinitis und 2,53 % mit Neurodermitis behaftet waren. Die korrelativen Beziehungen unter acht lassend, kam er auf Grund theoretisch-statistischer Überlegungen zu dem Schluß, daß Bronchialasthma, Heuschnupfen und Neurodermitis genetisch nichts miteinander zu tun hätten und daß den drei genannten Atopieformen je ein rezessives Gen zugrunde liege.

1959 unternahmen VAN ARSDILL UND POTILSKY in Washington eine Erhebung bei 4170 Studenten und 1708 Studentinnen. Von den 5878 Personen gaben 698 (12,0 %) Heufieber in der Anamnese an, 116 (2,0 %) Bronchialasthma und 157 (2,7 %) Asthma und Heufieber in Kombination. Insgesamt litten 971 Personen (16,7 %) an einer Form von respiratorischer Atopie. Von diesen 971 Asthmatikern und Pollinikern hatten 549 (56,5 %) eine positive Familienanamnese, von den 4847 Nichtallergikern dagegen nur

1087, (22,2 %).

Von den 1942 Eltern der Respirationsatopiker litten 383 (19,7 %) an Atopien, von den 9694 Eltern der gesunden Kontrollpersonen nur 563 (5,6 %). Waren beide Eltern Atopiker, so übertrug sich das auf 58,1 % der Nachkommen. Bei einem atopischen Elternteil zeigten 38,4 % der Kinder atopische Erscheinungen. Waren beide Eltern gesund, so waren nur 12,5 % der Nachkommen atopisch.

KORRIG (1959) untersuchte 509 Neurodermitispatienten und fand ein familiäres Vorkommen von Neurodermitis, allergischer Rhinitis und/oder Bronchialasthma in 63,9 % der Fälle, von Neurodermitis und Asthma jeweils in über 40 %.

ALBRICHT untersuchte 1960 eine sorgfältige Bearbeitung der phänotypischen Belastungsverhältnisse in den Familien von 244 Respirationsatopikern mit Bronchialasthma und/oder allergischer Rhinitis.

Er fand eine familiäre Belastung durch Atopien in 170 Fällen (70 %), und zwar in 140 Fällen (58 %) eine einseitige und in 30 Fällen (12 %) eine doppelseitige.

Von den einseitig Belasteten waren 122 Fälle (87 %) spezifisch mit Asthma und/oder Rhinitis belastet, 10 Fälle (7 %) daneben auch mit neurodermitischen Manifestationen und 8 Fälle (6 %) allein mit Neurodermitis.

Bei den 30 phänotypisch doppelt belasteten Respirationsatopikern entfielen 26 Fälle auf Belastungen mit alleinigen Respirationsatopien und 3 Fälle auf solche mit Respirationsatopien und Neurodermitis.

ALBRICHT konnte zeigen, daß von den einseitig belasteten Asthmatikern, bzw. Rhinitikern, der größere Teil jeweils aus Familien stammte, die dieselben klinischen Atopiemaniifestationen wie die Probanden aufwiesen, während nur ein kleinerer Teil aus Sippen stammte, in welchen ausschließlich die andere Form der Respirationsatopie auftrat. Sowohl das Asthma als auch die Rhinopathien zeigten also eine relative intrafamiliäre Organkonstanz.

Eine Labungsanalyse der Respirationsatopiker zeigte, daß sich bei den Kindern aus der Elternkombination AaXaa nicht ein Verhältnis von 1 : 1 zwischen Gesunden und Kranken ergab, was gegen Rezessivität spricht. Da allerdings regelmäßige Dominanz nur bei 23 % der Familien vorlag, nahm ALBRICHT in Übereinstimmung mit SCHNYDER für die Atopie ein polyphänes Gen mit verminderter Penetranz von etwa 40 % an.

SCHNYDER untersuchte 1960 die phänotypische Belastung von 117 Neuro-

dermitisprobanden.

Er sah eine familiäre Atopiebelastung bei 78 Fällen (67 %), und zwar bei 53 Fällen eine einseitige (54 %) und bei 15 Fällen eine doppelseitige (13 %). Die familiäre Belastung bestand in 44 Fällen (38 %) allein aus respiratorischen Atopien, in 8 Fällen (7 %) allein aus Neurodermitis und in 26 Fällen (22 %) aus einer Kombination beider Krankheitsbilder. Dabei verhielten sich die Neurodermitiker in bezug auf ihre Belastungsverhältnisse nicht einheitlich. Während von den 26 Neurodermitikern ohne Respirationsatopien 5 (19 %) in der Familie ausschließlich neurodermitische Manifestationen hatten, wiesen von den 91 Neurodermitikern mit Asthma oder Rhinitis nur 3 (3 %) eine ausschließliche Belastung mit Hautatopien auf. Dagegen war die ausschließliche Belastung mit Asthma oder Rhinitis bei den Neurodermitikern mit Respirationsatopien in 41 Fällen (45 %) gegeben und damit deutlich häufiger als bei den Neurodermitikern ohne Respirationsatopien, die nur in 3 Fällen (12 %) ausschließlich mit Asthma oder Rhinitis belastet waren.

Desdem stellte SCHWYDER fest, daß die familiäre Belastung mit Neurodermitis bei den 117 Neurodermitikern mit 34 Fällen (29 %) statistisch hoch signifikant größer war als bei den 244 von ALBRECHT bearbeiteten Respirationsatopikern mit 22 Fällen (9 %).

In einem anderen Teil seiner Rehabilitationsarbeit untersuchte SCHWYDER dann an 361 Familien von Atopiepatienten die Zusammengehörigkeit der Atopien und der Allergien im weiteren Sinne.

Dazu verglich er in den Familien einseitig belasteter Atopiker die Atopiehäufigkeit unter den elterlichen Geschwisterschaften der Belasteten Seite mit der Atopiehäufigkeit unter den elterlichen Geschwisterschaften der unbelasteten Seite.

In 42 Familien mit unilateraler Asthmabelastung hatten von den 162 Personen der mit Asthma belasteten Seite 31 (19 %) eine allergische Rhinitis, von den 147 Personen der mit Asthma unbelasteten Seite dagegen nur 6 (4 %). Umgekehrt hatten in 63 Familien mit unilateraler Rhinitisbelastung von den 214 Personen der mit Rhinitis belasteten Seite 23 (11 %) Bronchialasthma, von den 195 Personen der mit Rhinitis unbelasteten Seite aber nur 4 (2 %).

Demnach kommt allergische Rhinitis in asthmabelasteten und Asthma in rhinitisbelasteten elterlichen Geschwisterschaften signifikant häufiger vor als in entsprechend unbelasteten elterlichen Geschwisterschaften.

In 102 Familien mit unilateraler Asthma- oder Rhinitisbelastung hatten von den 391 Personen der belasteten Seite 9 (2,3 %) eine Neurodermitis, von den 348 Personen der mit Asthma oder Rhinitis unbelasteten Seite dagegen nur 1 (0,3 %). Umgekehrt hatten in 17 Familien mit unilateraler Neurodermitisbelastung von den 52 Personen der belasteten Seite 14 (27 %) Asthma oder Rhinitis, von den 56 Personen der mit Neurodermitis unbelasteten Seite aber nur 4 (7 %).

Demnach kommen Neurodermitis in respirationsatopisch belasteten und Respirationsatopien in mit Neurodermitis belasteten elterlichen Geschwisterschaften signifikant häufiger vor als in entsprechend unbelasteten elterlichen Geschwisterschaften.

Auf diese Weise konnte SCHWYDER einen überzeugenden Beweis für die genetische Zusammengehörigkeit der drei atopischen Krankheitsbilder erbringen. Mit der gleichen Methodik untersuchte der Autor die Zugehörigkeit von Intikaria, Kontaktekzem und Medikamentenallergie zum atopischen Formenkreis. Er verglich die 403 Personen der atopisch belasteten Seite mit den 360 Personen der atopisch unbelasteten Seite unter den elterlichen Geschwisterschaften seiner unilateral belasteten Atopiker im Hinblick auf die Häufigkeit von Intikaria, Kontaktekzem und Medikamentenallergie. Da er hinsichtlich der Häufigkeit dieser drei Erkrankungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fand, zog er den Schluß, daß diese drei Krankheitsbilder genetisch von den Atopien unabhängige Krankheitsprinzipien darstellen.

Zur Untersuchung des Erbganges der als genetische Einheit betrachteten Atopien Asthma bronchiale, Rhinitis atopica und Neurodermitis nahm SCHWYDER eine Erbganganalyse dieser Krankheitsgruppe in einer homogenen Stichprobe von 125 Familien vor.

Es ergaben sich 31 % solitäre Fälle, 9 % Geschwisterfälle, 24 % mit mindestens einem erkrankten Elterngeschwister und 36 % mit mindestens einem erkrankten Elternteil.

Nach Auswertung dieser Verteilung und nach seinen Stammbaumanalysen nahm SCHWYDER wie ALDRICH einen polyphänen, autosomal dominanten Infaktor mit verminderter Penetranz von etwa 40 % an.

Zu den phänotypischen Belastungsverhältnissen stellte er zusammenfassend fest, daß Neurodermitiker gegenüber Respirationsatopikern gleich häufig mit Respirationsatopien und signifikant häufiger mit Neurodermitis belastet sind.

In seinem umfangreichen Material stammten die Neurodermitiker nämlich in der Regel aus Familien mit respirationsatopischen und/oder neurodermitischen Manifestationen, Asthmatiker und Rhinitiker hingegen meist aus Familien mit Respirationsatopien und nur ausnahmsweise aus Familien mit Neurodermitis.

Rhinitis allergica habe genetisch eine stärkere Penetranz als Asthma bronchiale, und Asthma bronchiale wiederum eine stärkere als Neurodermitis. Diese Verschiedenheit der Penetranz sei auf die unterschiedliche Rolle der Umweltfaktoren zurückzuführen.

SCHWABER betonte, daß die atopischen Krankheiten zu den idiosyncratischen Erbkrankheiten gehören, daß also die Erbfaktoren lediglich zu den Erbkrankheiten prädisponieren und daß ein zusätzlicher Einfluß der Umwelt (Peristase) zur Manifestation erforderlich ist.

Er sah die Atopie familienpathologisch weitgehend an einem für die Sippe charakteristischen Ort manifestiert und bestätigte damit die Beobachtungen der relativen Organkonstanz von HANHART.

SCHWABER stellte auch eine genaue Analyse bezüglich der familiären Belastungsverhältnisse von 131 hauttestpositiven und 60 hauttestnegativen Atopikern an.

Unter den Hauttestpositiven lag zwar mit 77 Fällen (59 %) relativ häufiger eine familiäre Belastung vor als unter den Hauttestnegativen mit 23 Fällen (47 %); der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Daher schloß sich SCHWABER der Feststellung von ADKINSON (1921) an, daß familiäre Atopiefälle mit und ohne Reaginbildung einhergehen können und daß die Reaginbildung keine obligate Begleiterscheinung familiär auftretender atopischer Krankheitsbilder ist.

Bereits SCHWARTZ hatte ja bei seinen Asthmatikern, die er nach klinischen Gesichtspunkten in „allergische“ und „nicht-allergische“ teilte, gleiche familiäre Belastungsverhältnisse der Gruppen festgestellt.

Zuletzt wurde die Beobachtung von ADKINSON, daß von Asthmageschwistern relativ häufig nur eines Reagine bildet, von SCHWABER bestätigt, der in manchen Atopiefamilien bei jedem Erkrankten, in anderen bei keinem und in manchen nur bei einem Teil der Erkrankten positive Hauttestungen fand. Auf diese Weise wurde das Postulat von ADKINSON gestützt, daß beim Asthma in erster Linie die Bereitschaft des Organismus vererbt werde, auf gewisse Reize mit Asthma zu reagieren, und erst in zweiter Linie eine erhöhte Bereitschaft zur Sensibilisierung.

SCHWABER dehnte dieses Postulat auf die übrigen atopischen Krankheitsbilder aus und erklärte, die Atopie mit Reaginbildung, wie COCA sie definierte, sei nur eine Möglichkeit der Atopie im genetischen Sinne.

HONER UND CAPERDIA sahen 1961 bei 140 Asthmakindern im Alter von 2 bis 15 Jahren einen hohen Prozentsatz (63,5 %) erblich durch Atopien belastet. 1961 fand DORN von 235 Neurodermitikern 196 (83,4 %) familiär durch Neurodermitis, bronchiales Asthma, Rhinitis vasomotorica, Heuschnupfen, Urtikaria und/oder Nigrosine belastet.

Unter den 1469 untersuchten Verwandten der 235 Neurodermitiker waren 371 atopiker (25 %), unter den 2525 untersuchten Verwandten von 250 Kontrollpersonen, die die Gesamtbevölkerung repräsentierten, dagegen nur 75 (3 %).

Eine Aufschlüsselung nach einzelnen atopischen Erkrankungen von Eltern und Geschwistern der Neurodermitiker (DORN 1962) ergab eine Häufigkeit für Bronchialasthma von 7,04 %, für allergische Rhinitis von 4,60 % und für Neurodermitis von 15,35 %.

Der damit offensichtliche Trend zu gleicher Organwahl kommt auch darin zum Ausdruck, daß in 22 Fällen beide Elternteile und in weiteren 74 Fällen ein Elternteil der 235 Neurodermitiker ebenfalls an atopischer Dermatitis litt.

NIERMANN (1962, 2) fand zwar bei den 475 Neurodermitikern seiner Untersuchung nur in 152 Fällen (32 %) eine atopische Belastung in der Familie und damit einen deutlich niedrigeren Wert als DORN. Bei seinen Neurodermitikern lag jedoch in 85 Fällen (18 %) eine Neurodermitis in der Verwandtschaft vor, dagegen nur in 44 Fällen (9,3 %) Asthma, in 3 Fällen (0,6 %) Heuschnupfen und in 20 Fällen (4,2 %) Milchschorf.

Damit konnte auch NIERMANN die relative Organkonstanz der familiären Neurodermitisbelastung aufzeigen.

Diese Organkonstanz belegte er zudem durch Untersuchung von 57 Angehörigen einer Neurodermitisfamilie, in der 15 (26,3 %) mit dieser Erkrankung befallen waren.

Auf Grund seiner Familien- und Zwillingsstudien vermutete NIERMANN für die Neurodermitis einen unregelmäßig dominanten Erbgang mit fakultativer Manifestation, also verminderter Penetranz.

PARRON ET AL. (1962), die wie viele andere Autoren von einem polyphenen Gen ausgingen, befragten 1317 Medizinstudenten sowie deren Eltern und Geschwister, insgesamt 6199 Personen, nach dem Vorhandensein von Allergien. Es wurden bronchiales Asthma, allergische Rhinitis, Nichte-Ödem, Urtikaria

und, da das Ekzem verschiedener Genese bei etwa 20 % der Befragten festgestellt.

Hatten beide Eltern Allergien, so war etwa die Hälfte der Kinder ebenfalls allergisch. Von den Kindern mit einem kranken Elternteil war etwa ein Drittel mit Allergien behaftet. Wenn beide Eltern gesund waren, trat nur bei 14 % der Kinder eine Allergie auf.

THOMER (1962) fand unter 2014 Verwandten von 151 Allergiekranken in 206 Fällen (10,2 %) eine Allergie, unter 2231 Verwandten von 142 gesunden Kontrollpersonen desselben Alters und Geschlechts dagegen nur in 88 Fällen (3,5 %). Der Unterschied war statistisch hoch signifikant.

Weiter stellte er fest, daß Bronchialasthma unter den Verwandten von Patienten mit Asthma (2,81 %), bzw. Asthma in Kombination mit Rhinitis (4,60 %), signifikant häufiger vorkam als unter den Verwandten von Patienten mit alleiniger Rhinitis (1,45 %), Urtikaria und Quincke-Ödem (1,13 %) oder endogenem Ekzem (2,11 %).

Rhinitis trat signifikant häufiger unter den Verwandten von Patienten mit Rhinitis (2,79 %), bzw. Rhinitis in Kombination mit Asthma (4,57 %), auf als unter den Verwandten von Patienten mit alleinigem Asthma (0,74 %), Urtikaria und Quincke-Ödem (0,31 %) oder endogenem Ekzem (1,60 %).

Die Kombination Asthma-Rhinitis war signifikant gehäuft (1,71 %) unter den Verwandten von Patienten, die ebenfalls beide Atopiemanifestationen aufwiesen, gegenüber den Verwandten von Patienten mit alleinigem Asthma (0,19 %), alleiniger Rhinitis (0,22 %) oder Urtikaria und Quincke-Ödem (0,22 %).

Die Häufigkeit von endogenem Ekzem war unter den Verwandten von Patienten mit der gleichen Erkrankung (5,70 %) signifikant größer als unter den Verwandten von Patienten mit Asthma (1,67 %), Rhinitis (2,75 %), der Kombination von Asthma und Rhinitis (3,03 %) oder Urtikaria und Quincke-Ödem (3,28 %).

Die Häufigkeit von atopischer Dermatitis war bei den Verwandten von Patienten mit endogenem Ekzem (0,88 %) nur leicht erhöht gegenüber den Verwandten von Asthmatikern (0,59 %), Rhinitikern (0,48 %) oder Patienten mit Urtikaria und Quincke-Ödem (0,35 %).

Urtikaria und Quincke-Ödem traten zwar wie die übrigen allergischen Erkrankungen unter den Verwandten von Allergikern häufiger auf als unter den Verwandten der gesunden Kontrollpersonen, jedoch war zwischen den Verwandten der verschiedenen Patientengruppen kein signifikanter Unter-

schied hinsichtlich der Häufigkeit von Urtikaria oder Quincke-Ödem (2,05 % - 4,11 %) festzustellen.

Auch bezüglich der Migränehäufigkeit (0,93 % - 2,94 %) unterschieden sich die Verwandten der einzelnen Patientengruppen nicht signifikant.

TIODORI zog aus seinen Familien- und Zwillingsstudien den Schluß, daß man für die Allergienentstehung die Existenz mehrerer erblicher Faktoren annehmen müsse, die die verschiedenen allergischen Krankheiten determinieren. Er vermutete eine Interaktion zwischen einem dominanten Mechanismus mit der mittleren Penetranz von 70 %, der für die generelle allergische Prädisposition verantwortlich sei, und lokalisierenden Erbfaktoren, die die Vererbung des Schockorgans bestimmen.

Die Schwierigkeit für die Erstellung eines genauen Schemas der formellen Genetik liege bei den allergischen Erkrankungen in der schon von COCH festgestellten Tatsache, daß die Erbfaktoren nicht allein die Krankheit hervorrußen, sondern nur die Prädisposition bestimmen und daß zusätzliche Faktoren des äußeren Milieus notwendig sind, um klinisch zu erkranken.

MILLIMONSKI UND KENNETH (1962) untersuchten 322 ausländische und 434 einheimische Studenten der Universität in Michigan auf respiratorische Atopien, wobei sie sowohl allergische Rhinitis als auch extrinsisch und intrinsisch Bronchialasthma als Atopie werteten.

Von den 68 ausländischen Atopikern zeigten 22 (33 %) eine positive Familienanamnese, von den 89 einheimischen Atopikern dagegen 55 (62 %).

Ähnlich lagen die Verhältnisse für isolierte Ragweed-Pollinosis. Bei den 38 ausländischen Ragweed-Pollinotikern wurde in 14 Fällen (36 %) eine atopische Belastung in der Familie gefunden, bei den 67 einheimischen Ragweed-Pollinotikern jedoch in 42 Fällen (63 %).

Diese Resultate belegen wie die Ergebnisse von SMITH (1975), der die Interaktion von Rasse und Umzug als Einflußgrößen auf die Atopiemannifestation untersuchte, daß die Bedeutung der genetischen Belastung in Abhängigkeit von peristatischen Einflüssen sehr unterschiedlich sein kann.

Nach FREEMAN UND JOHNSON (1964) hatten von 2235 auslesefrei gewonnenen Studenten in Denver 638 (29 %) eine oder mehrere atopische Erkrankungen und von diesen 638 Atopikern 73 % eine positive Familienanamnese.

SMITH UND KAWALLER stellten 1965 in ihrer groß angelegten Studie an 1760 künftlichen Familien in Iowa fest, daß der Einfluß der familiären Belastung bei unterschiedlichem Manifestationsalter verschieden groß war. Während in familiär belasteten Familien 16 % der Mädchen und 28 % der

inade von dem 20. Lebensjahr an allergischer Rhinitis erkrankten, waren es in familiär unbelasteten Familien nur 0,8 % der Mädchen und 1,5 % der Jungen. Bei Manifestationsbeginn im Erwachsenenalter war der Unterschied zwischen belasteten Familien mit 12 % erkrankten Frauen sowie 10 % erkrankten Männern und unbelasteten Familien mit 6 % erkrankten Frauen sowie 5 % erkrankten Männern deutlich geringer als bei der Gruppe mit frühem Krankheitsbeginn.

In einer Gruppe von 1125 auslesefrei gewonnenen, klinisch allergischen Patienten fanden die Autoren sogar bei 87 % der Kinder, die vor dem 10. Lebensjahr an allergischer Rhinitis oder Asthma erkrankt waren, eine gleichartige Erkrankung unter nahen Verwandten und sahen damit den enormen Einfluß der familiären Belastung bei frühem Krankheitsbeginn bestätigt.

SPITZ UND MOELLER untersuchten auch speziell die familiäre Belastung der sogenannten intrinsic Asthmatischer unter ihren 1125 allergischen Patienten, d.h. der Asthmatischer, die keinen saisonalen Verlauf ihrer Beschwerden aufwiesen und die hauttestnegativ waren. Diese intrinsic Asthmatischer wiesen in 66 % der Fälle eine positive Familienanamnese bezüglich Asthma oder allergischer Rhinitis auf, während die allgemeine Häufigkeit entsprechenden positiver Familienanamnesen für den nicht allergischen Bevölkerungsseil in Iowa nur bei 26 % liegt. Die Autoren reichten daher das intrinsic wie das extrinsic Asthma unter die respiratorischen Allergien ein. Die bei 144 Personen gefundene Kombination von Asthma mit Nasenpolypen war zwar nicht häufiger mit positiver Hauttestreagibilität verbunden als bei der Normalbevölkerung, jedoch sprach auch hier die gehäufte familiäre Belastung durch Atopien von 58 % der Fälle für eine Beziehung zu den allergischen Krankheiten.

MSTERNACK UND SEDLIS (1965) beobachteten 522 Neurodermitiskinder über 6 Jahre im Hinblick auf eine Entwicklung von Bronchialasthma. Während von den 237 Neurodermitiskindern mit leerer Familienanamnese nur 35 % später Asthmaanfalle hatten, waren es bei den 132 familiär mit Allergien, aber nicht mit Asthma belasteten 43 % und bei den 753 Kindern mit Asthma in der Familienanamnese sogar 67 %.

Nach MC KE (1966) waren unter 1000 ambulanten Patienten diejenigen, die an Heuschnupfen erkrankt waren, in 41 % der Fälle familiär mit Heuschnupfen und nur in 9 % familiär mit Asthma belastet. Dagegen wiesen diejenigen, die sowohl an Heuschnupfen als auch an Asthma litten, eine familiäre

Belastung durch Heuschnupfen in 44 % der Fälle auf und eine durch Asthma in 25 %. Damit war eine Organspezifität der familiären Asthmabelastung offensichtlich.

McC KEE teilte außerdem mit, daß bei seinen Neurodermitispatienten die Familienanamnese im Hinblick auf Respirationsatopien nicht häufiger positiv gewesen sei als beim untersuchten Gesamtkollektiv.

WILLER (1969,2) untersuchte 229 Asthmakinder im Alter von 0 bis 15 Jahren, davon 154 Knaben und 75 Mädchen. Die familiäre Disposition durch Allergiekrankheiten mit insgesamt 141 Fällen (61,6 %) lag in allen Altersklassen bei den Knaben mit insgesamt 108 Fällen (70 %) deutlich höher als bei den Mädchen mit zusammen 33 Fällen (44 %).

GREEN ET AL. fanden 1965 bei Untersuchung von 236 Patienten mit chronischer Urtikaria in 71 Fällen (30 %) eine Familienanamnese mit Atopien und in 113 Fällen (48 %) eine familiäre oder persönliche Atopiebelastung. Im Gegensatz zu SCHWARTZ (1952) und SCHLÖDER (1960) nahmen sie daher einen Zusammenhang zwischen Urtikaria und Atopien an, den auch ältere Autoren, wie HANWART, postuliert hatten (Übersicht bei SCHADE 1964).

DAWSON ET AL. unternahmen 1969 eine Screening-Untersuchung von 2511 Kindern in Allenstein und fanden dabei 121 Asthmakinder. Von diesen waren 14 (12 %) familiär mit Neurodermitis belastet, 21 (17 %) mit allergischer Rhinitis und 64 (53 %) mit Asthma.

Die hier beim Bronchialasthma deutliche Tendenz zu familiär gleicher Organwahl sahen HARNACK UND LENZ 1970 auch bei der Neurodermitis. In 107 vollständig untersuchten Familien von Neurodermitiskindern hatte in 27 Fällen (25 %) zumindest ein Elternteil dieselbe Erkrankung in der Anamnese.

Nach KOTIVIKKO (1974) lag bei 559 finnischen Kindern mit Asthma bronchiale in 63 % der Fälle eine familiäre Belastung mit Asthma vor. 31 % waren familiär mit Heuschnupfen belastet, ebenfalls 31 % mit anderen Formen allergischer Rhinitis, 14 % mit Urtikaria und 37 % mit irgendeiner anderen Form von Allergie.

Unter den 9145 Patienten einer Londoner Gruppenpraxis waren nach BLAIR (1974) 137 Neurodermitiker. Von diesen wiesen 39 (28 %) eine familiäre Belastung mit Neurodermitis auf, 34 (25 %) eine Belastung mit Bronchialasthma und 21 (15 %) eine Belastung mit Heufieber. Von den 63 Neurodermitikern, die außerdem noch an Asthma litten, hatten sogar 37 (60 %) eine positive Familienanamnese bezüglich Asthma.

Insgesamt war die Familienanamnese bezüglich Asthma, Heufieber oder Neurodermitis bei 52 von 200 Heufieberpatienten (26 %) positiv, bei 151 von 314 Asthmatikern (47 %) und bei 60 von 137 Neurodermitikern (40 %). MITCHELL stellte 1976 bei 100 kindlichen Pollinikern, die einer personalen Desensibilisierung unterzogen wurden, in 74 % der Fälle eine positive Familienanamnese. In 55 % der Fälle kam Pollinosis in der Familie vor, davon in 37 % bei den Eltern oder einem Elternteil. 14 % der Kinder waren mit Asthma bronchiale und 4 % mit Neurodermitis belastet.

Nachdem bereits physiologische Parameter der respiratorischen Obstruktion, wie die maximale expiratorische 1-Sekunden-Kapazität (HIGGINS UND MILLER 1975) und die expiratorische Peak-Flow-Rate (LEEDER ET AL. 1976), als in Asthmatikerfamilien vom Normalen häufig abweichend festgestellt worden waren, unternahmen 1979 SIBBALD UND TURNER-WARWICK einen Vergleich zwischen den familienpathologischen Belastungsverhältnissen von extrinsic (atopischen) und intrinsic (nicht-atopischen) Asthmapatienten zweier Londoner Krankenhäuser.

Sie fanden unter den 1497 Verwandten ersten Grades der extrinsic Asthmatiker in 199 Fällen Asthma (13,3 %), in 178 Fällen Heufieber (11,9 %) und in 97 Fällen Neurodermitis (6,5 %) und damit statistisch signifikant höhere Werte als unter den 626 Verwandten ersten Grades der intrinsic Asthmatiker mit 28 Asthmafällen (4,5 %), 10 Heufieberfällen (1,6 %) und 7 Neurodermitisfällen (1,1 %).

Von den Autoren wurde auch die Auswirkung einer spezifischen familiären Belastung auf die Atopiehäufigkeit unter den Geschwistern der extrinsic Asthmatiker untersucht.

Unter diesen Geschwistern war Asthma signifikant häufiger, wenn beide Eltern Asthmatiker waren (28,6 %), als unter den Geschwistern, bei denen nur ein Elternteil (15,8 %) oder keiner der Eltern (8,0 %) an Asthma litt. Heufieber und/oder Neurodermitis war unter den Geschwistern der extrinsic Asthmatiker ebenfalls signifikant häufiger zu finden, wenn beide Eltern an Heufieber und/oder Neurodermitis erkrankt waren (44,4 %), als unter den Geschwistern, bei denen ein (18,8 %) oder beide Elternteile (17,4 %) von diesen beiden Atopieformen frei waren.

Die Autoren schlossen auf eine ausgeprägte genetische Prädisposition für extrinsic Asthma, Heufieber und Neurodermitis sowie eine genetische Zusammengehörigkeit dieser drei Atopieformen.

Nach Kutarre des Respirationstraktes, Bronchiolitis und Bronchitische

Erscheinungen häufig der Entwicklung zum Bronchialasthma, damit zur Atopie vorausgehen und teilweise selbst als allergische Phänomene aufzufassen sind, ist oft belegt worden, worauf bereits in einem früheren Abschnitt hingewiesen wurde. Hier seien speziell die Arbeiten zusammengestellt, die diese Entwicklung mit einer familiären Allergiebelastung in Zusammenhang bringen.

BOESEN (1953) verfolgte 162 Fälle von Kindern mit asthmatoider Bronchitis über 6 - 11 Jahre und stellte fest, daß von den Kindern, die erst im Alter von mindestens drei Jahren ihre Bronchitis entwickelten, 42 % später echtes Asthma bronchiale zeigten, während der Anteil von späteren Astmatikern unter den jüngeren Altersgruppen mit Bronchitis deutlich niedriger war (3 % - 18 %). Gerade in der am stärksten gefährdeten Gruppe, also unter denjenigen, die erst ab dem dritten Lebensjahr an Bronchitis erkrankten, war ein deutlicher Einfluß der familiären Allergiebelastung auf die Entwicklung echten Bronchialasthmas zu beobachten. Während von 10 familiär belasteten Kindern dieser Bronchitisergruppe 7 (70 %) später echtes Asthma zeigten, entwickelten von den 8 familiär unbelasteten nur 2 (25 %) später echtes Bronchialasthma.

In den Familien von 211 Kindern ohne allergische Manifestationen, aber mit länger dauernden, starken und häufigen Katarrhen der oberen Luftwege wurden von HERLITZ (1956) in 23,2 % der Fälle allergische Erkrankungen bei den Eltern und Geschwistern festgestellt, in den Familien einer Kontrollgruppe jedoch nur in 6,1 %.

WITTIG UND GLASER untersuchten 1959 100 Kinder mit Bronchiolitis, von denen übrigens 42 später eine Allergie, davon 17 Bronchialasthma entwickelten. Sie fanden in 83 Fällen eine positive Familienanamnese bezüglich „major allergies“ und damit einen deutlich höheren Wert als in der Normalbevölkerung.

Das Material von FREEMAN UND TODD (1962) bestand aus Kindern, die wegen respiratorischer Erkrankungen nach Virusinfekten hospitalisiert werden mußten. Von den 44 allergischen Kindern dieser Gruppe, größtenteils Astmatikern, waren 26 (59 %) familiär durch Allergien belastet, von den 18 Kindern mit asthmatoider Bronchitis 10 (56 %). Dagegen war eine allergische Belastung in den Familien der Kinder, die zwar respiratorische Erkrankungen nach Virusinfekten aufwiesen, jedoch weder mit allergischen Erscheinungen, z.B. Bronchialasthma, noch mit asthmatoider Bronchitis reagierten, nur in 38 Fällen (23 %) vorhanden.

MORTENSEN (1963) überprüfte 402 Kinder, bei denen im Alter von 0 - 3 Jahren eine asthmatoide Bronchitis diagnostiziert worden war, im Laufe der folgenden Jahre im Hinblick auf die Entwicklung echten Bronchialasthmas. Von den 207 Kindern, die familiär atopisch prädisponiert waren, entwickelten 12 % echtes Asthma bronchiale, von den 195 Kindern mit negativer Familienanamnese dagegen nur 6 %. Damit konnte die Beobachtung von BOESEN an einem umfangreicheren Material bestätigt. Ein Einfluß der familiären Allergielastung besteht nach EISEN UND BACAL (1963) auch auf die Entwicklung von echtem Asthma bronchiale nach frühkindlicher Bronchiolitis im ersten, seltener im zweiten Lebensjahr. Bei Nachuntersuchung von 63 ehemaligen Bronchiolitiskindern nach in der Regel 7 - 14 Jahren hatten von den 16 späteren Asthmakindern 10 (62 %) eine positive Familienanamnese, von den 47 Probanden ohne späteres Asthma aber nur 8 (17 %).

SIMPON UND JORDAN (1967) untersuchten 122 Kinder, die wegen bronchitischer Symptomatik hospitalisiert werden mußten. Bei den 64 Kindern mit erstmalig bronchitischer Symptomatik war lediglich in 9 Fällen (14 %) eine familiäre Belastung durch bronchitische Erkrankungen von Eltern und Geschwistern festzustellen. Bei den 55 Kindern, deren bronchitische Symptomatik nach der Eigenanamnese chronisch oder rezidivierend war, lag dagegen eine entsprechende Belastung in 27 Fällen (50 %) vor. Von den 128 Geschwistern der erstmalig Erkrankten hatten 5 (4 %) an Bronchiolitis oder asthmatoider Bronchitis gelitten, von den 116 Geschwistern der chronisch oder rezidivierend Erkrankten jedoch 22 (19 %). Damit war die familiäre Belastung dieser Gruppe, die übrigens auch häufiger durch zusätzliche Neurodermitis, Pollinose, Medikamenten- und Nahrungsmittelallergie belastet war (18 % : 8 %), deutlich größer als die der erstmalig Erkrankten. WILLIAMS UND MC NICOL erfaßten 1969 113 siebenjährige Kinder mit Asthma bronchiale und 182 mit asthmatoider Bronchitis sowie 106 Kinder einer gleichaltrigen gesunden Kontrollgruppe. Verglichen wurde die anamnestiche Häufigkeit von asthmatoiden Beschwerden unter den Geschwistern. Die Asthmakinder waren durch ihre Geschwister signifikant häufiger belastet (29,1 %) als die gesunden Kinder (14,6 %). Auch die entsprechende Belastung der Kinder mit asthmatoider Bronchitis (23,9 % - 28,7 %) war signifikant erhöht.

ROONEY UND WILLIAMS (1971) nahmen nach einigen Jahren eine Nachuntersuchung von 67 Kindern vor, die im Laufe ihrer ersten 18 Lebensmonate,

meist im ersten Lebenshalbjahr, auf Grund einer RS-Virusinfektion an akuter Bronchiolitis erkrankt waren. Bei den 33 Kindern, die nach Bronchiolitis wiederholt Episoden asthmatoider Bronchitis aufwiesen, war in 24 Fällen (71,9 %) eine familiäre Asthmabelastung nachweisbar, bei den 17 Kindern, die nach ausgestandener Bronchiolitis symptomfrei waren, dagegen nur in 3 Fällen (17,7 %).

ZWEIPAN ET AL. (1971) fanden bei 35 Kindern, die wegen akuter Bronchiolitis hospitalisiert worden waren, ähnliche Ergebnisse wie ROONEY UND WILLIAMS. Sie konnten zeigen, daß diejenigen Kinder, die nach der Bronchiolitis über Jahre persistierende bronchitische Symptome aufwiesen, deutlich häufiger familiär durch Allergien belastet waren (80 % - 92 %) als die später symptomfreien Kinder (8 % - 25 %).

FOUCARD (1974) teilte sein Material von 81 Kindern, die wegen asthmatoider Bronchitis behandelt wurden, in vier Gruppen. Zur ersten Gruppe gehörten 19 Kinder mit einer Asthmanamnese, zur zweiten 19 Kinder mit einer längeren Vorgeschichte von rezidivierenden, infektiell bedingten asthmatoiden Symptomen. Zur dritten Gruppe gehörten 8 durch Neurodermitis, Ekzem oder Nieschnupfen belastete Kinder und zur vierten 35 Kinder, die lediglich eine akute Symptomatik, jedoch keine längere Bronchitisvorgeschichte hatten.

Asthmatoiden bronchitischen Episoden im Zusammenhang mit Infekten traten während eines längeren Beobachtungszeitraumes bei Kindern der ersten Gruppe durchschnittlich 8,2mal auf, bei Kindern der zweiten Gruppe 6,6mal, bei Kindern der dritten Gruppe 4,3mal und bei Kindern der vierten Gruppe nur 2,3mal. Diese „gesunde“ Gruppe zeigte nicht nur seltener eine infektiell bedingte asthmatoide-bronchitische Symptomatik, sondern war auch nur in 8 Fällen (23 %) durch Allergien der Eltern oder Geschwister belastet. Demgegenüber lag eine entsprechende familiäre Belastung bei der ersten Gruppe in 10 Fällen (53 %) vor, bei der zweiten in 8 Fällen (44 %) und bei der dritten in 4 Fällen (50 %).

13 Kinder von allergischen Elternpaaren sowie 28 Kinder von gesunden Eltern wurden von FRICK ET AL. (1979) über 4 Jahre beobachtet. Dabei wiesen die familiär belasteten Kinder wesentlich häufiger allergische Symptome auf als die Kinder der Kontrollgruppe und erkrankten bis zum vierten Lebensjahr in 11 Fällen an klinisch nachweisbarer Allergie, davon in 7 Fällen an atopischer Dermatitis und in 5 Fällen an bronchialen Asthma. In 11 Fällen der belasteten Gruppe konnte ein Zusammenhang zwischen

Virusinfekten und dem ersten Auftreten von allergischen Symptomen des Respirationstraktes nachgewiesen werden. Damit wurde die Bedeutung dieser Infekte als Schrittmacher der Allergieentwicklung speziell auch bei familiär belasteten Kindern, die bereits in den oben dargestellten Arbeiten zum Ausdruck kam, in dieser Untersuchung noch einmal eindrucksvoll bestätigt.

Zum Abschluß dieses Abschnittes sei noch einmal auf den Erbgang der allergischen Diathese eingegangen.

Daß genetische Faktoren bei der Entwicklung von allergischen Krankheitsbildern beteiligt sind, zeigt sich nicht nur in der Häufung allergischer Krankheiten unter nahen Familienangehörigen, die ja auch durch Umweltfaktoren bedingt sein könnte, welche auf die Familienmitglieder in gleicher Weise wirken, sondern wird durch die im vorangegangenen Kapitel dargestellten Zwillingsuntersuchungen schlagend bewiesen.

Richtig ist aber zweifellos, daß ein einfacher Erbgang weder für die Atopien im engeren Sinne noch für die unter einem umfassenderen Allergiebegriff zusammengefaßten Konstitutionskrankheiten einwandfrei analysierbar ist.

Bei den Zwillingsstudien ergibt sich die Feststellung, daß zwar monozygote Zwillinge häufiger als dizygote, jedoch keineswegs immer konkordant sind und daß demnach genetische Faktoren nicht allein für die Krankheitsmanifestation ausschlaggebend sind.

In den Familienuntersuchungen findet man zwar unter nahen Verwandten von Allergikern mehr Personen mit gleicher oder ähnlicher Krankheit als im Bevölkerungsdurchschnitt, jedoch lassen sich die Zahlen nicht in das Schema eines Mendelschen Erbganges einordnen.

Ein rezessiver Erbgang scheidet meist von vornherein aus. Gegen einen einfachen dominanten Erbgang spricht einerseits, daß sehr viele Allergiker zwei gesunde Eltern haben, und andererseits, daß oft weniger als die Hälfte ihrer Geschwister und Kinder erkrankt ist.

Daher behielt man sich in der Genetik allergischer Erkrankungen mit der Hilfsthypothese, das dominante Gen manifestiere sich nicht bei jedem seinen Träger, seine „Penetranz“ sei unvollständig. So nahmen SCHWARTZ und SCHNYDER bei Atopien eine Penetranz des dominanten Gens von etwa 40 % an. Berechnet man die Manifestationswahrscheinlichkeit eines hypothetischen dominanten Gens in den vorliegenden Familienuntersuchungen von Atopikern, so kommt man in der Tat meist zu Werten, die unter 50 % liegen, d.h.

weniger als die Hälfte der angenommenen dominanten Gene würde zu einer Änderung des Phänotyps im Sinne der Atopie führen.

Andererseits ergibt die Analyse des Konkordanz-Diskordanz-Verhältnisses bei monozygoten Zwillingen in der Regel wesentlich höhere Werte für die Penetranz eines solchen dominanten Gens.

Diese Diskrepanz läßt sich natürlich dadurch erklären, daß man die Penetranz durch den übrigen Genotyp, das sogenannte Genmilieu, beeinflusst, welches ja bei monozygoten Zwillingen gleich ist und damit für die höhere Penetranzschätzung bei Zwillingen verantwortlich sein könnte.

Faßt man aber schon mehrere Gene ins Auge, dann sollte man besser von einem polygenen System sprechen wie VOGEL (1970) bei seinem Modell einer multifaktoriellen Vererbung mit Schwellenwert-Effekt.

VOGEL nimmt eine genetische Veranlagung für allergische Erkrankungen an, die durch additive Wirkung mehrerer Gene hervorgerufen und erst dann phänotypisch sichtbar wird, wenn der Patient erkrankt. Die Erkrankung tritt aber offenbar erst dann ein, wenn die genetische Disposition eine gewisse Schwelle überschreitet.

Wäre diese Schwelle bei allergischen Erkrankungen scharf und allein von der genetischen Disposition bestimmt, so müßten monozygote Zwillinge immer konkordant sein, da sie ja erbgleich sind und somit in ihrer genetischen Disposition übereinstimmen. Monozygote Zwillinge sind jedoch bei Allergien, wie bei allen diathetisch bedingten Erkrankungen, nicht immer konkordant, so daß man folgern kann, daß es einen Schwellenbereich gibt, innerhalb dessen es von weiteren Faktoren abhängt, ob das Individuum erkrankt oder nicht.

Diese weiteren Faktoren sind nicht nur endogener, sondern auch exogener Art. Peristatische Einflüsse erlangen hier ihre Bedeutung, wobei an Allergene, an das Klima, aber auch an die häufig eindrucksvoll aufzeigbaren psychischen Einflüsse zu denken ist.

Die Annahme eines einzigen Hauptgens als Träger der allergischen Veranlagung impliziert auch die Annahme einer einzigen, letzten physiologischen Ursache des allergischen Geschehens, nämlich der Änderung eines ganz bestimmten, genetisch determinierten Proteins. Demgegenüber wird mit dem Modell einer multifaktoriellen Vererbung der Erkenntnis der modernen Allergologie und Immunogenetik Rechnung getragen, daß die allergische Reaktion als Ergebnis einer Interaktion von verschiedenen biologischen

Prozessen aufzufassen ist, von denen mehrere genetisch gesteuert werden. Das Modell einer Vererbung mit Schwellenwert-Effekt erlaubt eine Erklärung der Umweltmodifizierbarkeit von prädisponierenden erblichen Merkmalen. Innerhalb eines mehr oder weniger breiten Schwellenbereiches hängt es bei gleicher erblicher Disposition, wie gesagt, von der Einwirkung der Umweltfaktoren im weitesten Sinne ab, ob sich eine allergische Erkrankung manifestiert oder nicht.

Das Modell einer additiven Polygenie soll nicht bedeuten, daß die beteiligten Gene in jedem Fall gleich stark auf die genetisch bedingte Krankheitsveranlagung einwirken, sondern stellt selbstverständlich nur eine nützliche Abstraktion dar. Es ist durchaus damit zu rechnen, daß in unterschiedlichen Familien die beteiligten Gene einen verschieden starken Einfluß ausüben und daß in einzelnen Familien dabei durchaus die Wirkung eines scheinbar dominanten Hauptgens überwiegen kann.

Die Annahme eines polygenen Systems erlaubt auch eine einfache Erklärung für die offensichtliche Tendenz zur familiären Bevorzugung der gleichen Organmanifestation von Allergien, indem man neben die Gene, die eine allgemeine Veranlagung zur Atopie verursachen, andere stellt, die eine gewisse Organspezifität bedingen.

CARTER (1965) machte erstmals darauf aufmerksam, daß bei vielen Konstitutionskrankheiten, auf die das Modell einer multifaktoriellen Vererbung mit Schwellenwert-Effekt angewendet wird, ein Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit der beiden Geschlechter vorliegt und daß zwar die allgemeine genetische Disposition gleich verteilt ist, jedoch der manifestationsbestimmende Schwellenbereich geschlechtsspezifisch an verschiedenen Stellen liegt, so daß Kranke des seltener erkrankten Geschlechtes durchschnittlich eine höhere genetische Belastung aufweisen als Kranke des häufiger erkrankten Geschlechtes.

CARTER konnte dieses Phänomen an der Pylorusstenose der Säuglinge, einer Krankheit mit besonders deutlichem Geschlechtsunterschied, klar nachweisen. Mädchen sind wesentlich seltener befallen als Knaben; unter den nahen Verwandten der betroffenen Mädchen ist dagegen die Pylorusstenose wesentlich häufiger als unter den nahen Verwandten der erkrankten Knaben. Dieser sogenannte CARTER-Effekt könnte auch bei den atopischen Erkrankungen auftreten, obgleich hier nicht so extreme Unterschiede hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit der beiden Geschlechter vorliegen wie bei der Pylorusstenose, und wäre ein weiterer Beleg für das den immungeneti-

schen Befunden gut entsprechende Modell einer multifaktoriellen Vererbung mit Schwellenwert-Effekt als wesentliche Grundlage der allergischen Diathese.

1.3.2.2. Zur Korrelation verschiedener Allergieformen

Obwohl BESNIER, der 1892 mit der Bezeichnung „prurigo diathésique“ erstmals die Vorstellung einer angeborenen, konstitutionellen Besonderheit der Neurodermitis zum Ausdruck brachte, schon damals auf die Beziehungen dieses Krankheitsbildes zum Heuschnupfen hinwies, wurde das korrelative Verhalten der atopischen Erkrankungen erst wesentlich später systematisch untersucht.

U'KEEFE UND RACKEMANN sahen 1924 bei 84 erwachsenen Patienten mit endogenem Ekzem 33,3 % mit Asthma, 26,1 % mit Heufieber und 5,9 % mit Urtikaria.

BAAGUE beschäftigte sich in mehreren Untersuchungen mit der Häufigkeit anderer allergischer Erkrankungen bei Asthmatikern. Von 67 jungen Astmapatienten seiner ersten Studie (1924), die alle noch nicht das 20. Lebensjahr erreicht hatten, waren 18,9 % gleichzeitig an Neurodermitis erkrankt, von 103 Asthmatikern seiner zweiten Studie (1926) ein etwas geringerer Anteil (15,5 %). Bei 124 Asthmatikern dieser zweiten Arbeit fand er in 72,5 % der Fälle eine allergische Rhinitis, in 27,2 % Urtikaria und in 4,8 % Migräne. Wesentlich später (1949) gab BAAGUE nach einem Überblick über 1000 Asthmafälle nur noch für 8,6 % eine Korrelation mit Neurodermitis an.

Umgekehrt sah BAXTILALISEN (1926) von 38 Neurodermitikern 18 % auch an Asthma erkrankt.

REHSTEINER, ein Schüler HANHARTs, unternahm 1926 eine Umfrage unter 12 600 Landbewohnern, die ergab, daß 27,6 % der Heuschnupfenpatienten gleichzeitig an Heuasthma erkrankt waren.

PESHKIN (1926) sah unter 100 Asthmatikern 22 % mit endogenem Ekzem, MENAGH (1927) unter 300 dagegen nur 6,3 %. PESHKIN gab außerdem für sein Material eine Korrelation mit Urtikaria bei 7 % und eine mit Quincke-Ödem bei 2 % an. MENAGH erwähnte für sein Material noch die Korrelation mit Heuschnupfen bei 17,7 % und mit Urtikaria bei 14,4 %.

Von 441 Patienten mit perennialer allergischer Rhinitis waren nach BALYEAAT (1929) 36 % zusätzlich an Asthma erkrankt, 8 % an Neurodermitis, 6 % an Urtikaria und 4 % an Migräne.

Eine ähnlich hohe Korrelation mit Migräne (4,1 %) lag auch bei den 547 Asthmatikern im Material von PEIPERS (1930) vor.

In den folgenden Jahren wurden von mehreren Autoren Migränapatienten auf das Vorliegen von Allergien untersucht, da man die Migräne unter die allergischen Krankheiten einreichte.

BALYEAUT UND RINKEL (1931) sahen von ihren 202 Migränapatienten 34,2 % mit Asthma, 48,5 % mit Heuschnupfen, 20,3 % mit Ekzem und 17,3 % mit Urtikaria belastet.

ROWE (1932) fand unter 130 Migränapatienten eine niedrigere Korrelation mit Heuschnupfen (15,4 %), jedoch ebenfalls hohe Korrelationen mit Ekzem (20 %) und Urtikaria (30 %).

Nach BRAY (1934) waren unter 100 Kindern mit Migräne zwar Asthma (33 %) und Urtikaria (20 %) auffallend häufig, Heuschnupfen (2 %) und vasomotorische Rhinitis (3 %) jedoch eher selten.

Die Zuordnung der Migräne zu den Allergien blieb auch nach diesen Arbeiten fragwürdig.

RACKEVANN (1931) untersuchte ein relativ großes Kollektiv von Atopikern. Von seinen 1074 Asthmatikern litten 15,6 % auch an Heufieber, 5,5 % an Neurodermitis und nur 2,9 % an Urtikaria. Die vasomotorische Rhinitis von 257 Patienten war in 16 % der Fälle mit Asthma korreliert, in 7 % mit Ekzem und in ebenfalls 7 % mit Urtikaria. Noch höher (34,7 %) war die Korrelation mit Asthma unter den 552 Heuschnupfenpatienten.

ADAM (1932) erhob eine eigenanamnestische Belastung mit anderen allergischen Erkrankungen bei 55 % der von ihm untersuchten 1500 Asthmafälle.

BLUMENTHAL UND JAFFE (1933) sahen von 100 hauttestpositiven Neurodermitikern 30 % mit Asthma und 8 % mit Urtikaria zusätzlich belastet.

Ähnliche Korrelationsverhältnisse fanden BRUNSTING (1936) mit 30 % Asthma und 47 % Heuschnupfen bei 101 relativ jungen Neurodermitikern sowie BONNEVIE (1939) mit 25 % Asthma bei 24 hauttestpositiven Neurodermitikern und TACHAU (1939) mit 39,5 % Heufieber und/oder Asthma bei 38 kindlichen Neurodermitikern.

Nach BRAY (1934) ergab eine Untersuchung von 300 Asthmakindern relativ hohe Korrelation mit Ekzem (12 %) und Urtikaria (12,6 %), jedoch nur geringe Korrelation mit Heufieber (1,6 %) und Migräne (2,3 %).

In der Eigenanamnese von Patienten mit vasomotorischer Rhinitis wurde zusätzliches Asthma von HANSEL (1936) bei 25 % von 220 Fällen, von WINKENWERDER UND GAY (1937) bei ebenfalls 25 % von 198 Fällen, von WOODWARD UND

SWINEFORD (1947) bei 58 % von 128 Fällen und von HALD (1943) bei 14 % von 200 Fällen gefunden. Die Korrelation mit Heufieber lag nach HANSEL bei 27 %, nach WINKENWERDER UND GAY bei 20 %, die mit Neurodermitis, bzw. Urtikaria, nach HANSEL bei 12 %, bzw. 26 %, nach WINKENWERDER UND GAY bei 5 %, bzw. 3 %, und nach HALD bei 13 %, bzw. 9 %. Ein Vergleich der Arbeiten macht deutlich, daß teilweise enorme Unterschiede in den gefundenen Korrelationswerten vorliegen, die größtenteils auf die immer wieder auftauchende Schwierigkeit zurückzuführen sind, gleiche Krankheitsdefinitionen zu schaffen. Auch regionale Unterschiede in der Prävalenz allergischer Krankheitsbilder und unterschiedliche Zusammensetzung des Patientengutes finden hier, wie in vielen anderen Arbeiten, ihren Niederschlag.

URBACH legte 1940 eine Analyse von 452 Asthmafällen vor, die in 12,4 % mit Heufieber korrelierten, in 19,5 % mit vasomotorischer Rhinitis, in 11,7 % mit Urtikaria, in 7,3 % mit Migräne und in 5,1 % mit Neurodermitis. HANGARTER (1939) führte Familienuntersuchungen bei 20 stationär aufgenommenen Patienten mit arthritischen Erkrankungen, meist chronischer Polyarthrit, durch. Nachdem er in der Verwandtschaft der Patienten überdurchschnittlich häufig Arthritis und Arthrosen verschiedener Art fand, nahm er eine übergeordnete „spezifisch arthritische Erbanlage mit einem nach allergnößter Wahrscheinlichkeit unregelmäßig-dominanten Erbgang“ an. Da nach Meinung älterer Autoren eine Beziehung zwischen Arthritismus und allergischer Diathese besteht, untersuchte HANGARTER auch das familiäre Vorkommen von Allergien bei seinen Arthritispatienten. Er fand allergische Reaktionen bei den Verwandten ersten Grades in 41,8 % und bei den Verwandten zweiten Grades in 27,5 % gegenüber nur 13,1 % in einer Vergleichsbevölkerung von 3645 Personen. Nach diesen Befunden sah er die allergische Diathese als erblich mitbestimmenden Faktor an, der Ablauf und Reaktionsweise der rheumatischen Erkrankung wesentlich beeinflusst. Erst CLAUSSEN (1955) widerlegte die wiederholt postulierte Neigung zu allergischen Erkrankungen im Umkreis von Polyanthritikern. In deren Familien wurden von ihm nämlich nur etwa 10 % Allergiker gefunden, was der Häufigkeit in der Normalbevölkerung entspricht.

HANHART machte zahlreiche Beobachtungen zur Korrelation allergischer Erkrankungen in seinen umfangreichen Stammbaumstudien aus dem Basler Patriat, ohne allerdings eine statistische Auswertung des Materials vorzunehmen.

1941 erwähnte er in seinem bekannten Beitrag zum „Handbuch der Erbbio-

logie des Menschen", seine Umfrage bei 2000 Pollenidiosynkrasikern im Jahre 1923 habe ergeben, daß der Heuschnupfen nur in 10 % von sogenanntem Heuasthma begleitet und nur in etwa 8 % mit sonstigem Bronchialasthma vergesellschaftet ist.

1936 teilte er mit, von 234 männlichen Heufieberpatienten aus Deutschland hätten ihm 41 (17,4 %) angegeben, Migräneanfälle zu haben, von 75 weiblichen Pollenallergikern 26 (21,7 %).

HANHART subsumierte daher die Migräne ebenso unter den von ihm sehr weit gefaßten Allergiebegriff wie Urticaria acuta et chronica, Quincke-Ödem, Gastrointestinal- und Nahrungsmittelallergien, allergische und toxische Kontaktekzeme, seborrhoische und kryptogenetische Ekzeme, Strophulus infantum und Colica mucosa.

Beziehungen der Allergosen zu Hyperthyreose, zu Ulcus ventriculi seu duodeni und zu Erkrankungen des „arthritischen Formenkreises“, wie Diabetes mellitus, rheumatischen Erkrankungen, Konkrementbildungen in Galle und Niere, wurden von ihm ebenso diskutiert und für wahrscheinlich gehalten wie Beziehungen zu Neuropathien im Sinne einer „konstitutionellen Nervosität“, einer „psychopathischen Veranlagung“ und einer „vegetativen Stigmatisation“.

Zwar seien eigentliche Hyperthyreosen, wie M. Basedow, in der Regel nicht mit besonderer Neigung zu Allergien verbunden, doch komme eine lebhaftere Schilddrüsenfunktion bei Allergikern sehr viel häufiger vor als eine träge (HANHART 1951).

Der Zürcher Forscher sah den Diabetes mellitus negativ mit Allergien korreliert, für die übrigen Erkrankungen von „Arthritismus“ nahm er dagegen positive Korrelationen zur Allergie an.

Nach HANHART (1957) kommen Erkrankungen an Karzinom bei Allergikern relativ selten vor: Von 610 über 50 Jahre alten Allergikern waren 3 % mit Krebs befallen und 2,8 % starben daran, während unter 82 663 Verstorbenen aus Basel und Zürich etwa 20 % Krebs als Todesursache aufwiesen.

MORNECK (1940) stützte die Thesen von HANHART in seiner Untersuchung von 278 Allergikern und 1002 Kontrollpersonen. Er fand unter den Allergikern nämlich in 20,8 % der Fälle Neuropathien, in der Kontrollgruppe dagegen nur in 4,4 %. Sogenannte „Begleitkrankheiten“, dazu rechneten akuter und chronischer Gelenkrheumatismus, Arthritis deformans, Muskelnrheumatismus, Ulcus ventriculi et duodeni, Gallensteine und Nierensteine, stellten sich bei 18,6 % der Allergiker und bei nur 10,3 % der Nichtallergiker ein.

Nachdem bis dahin lediglich Korrelationen von allergischen Erkrankungen zusammengetragen worden waren, versuchten 1943 erstmals EDGREN und unabhängig von ihm CATSCH, solche Korrelationen statistisch zu erfassen. EDGREN bearbeitete in seiner Dissertationsarbeit ein Material von 331 jungen Erwachsenen im Alter von 20 - 40 Jahren, die Kindereczem in der Anamnese aufwiesen, und von 298 gleichaltrigen Personen einer Kontrollgruppe, die wegen nicht-allergischer Hauterkrankungen in der Kindheit die gleichen Hautkliniken aufgesucht hatten wie die Studiengruppe. Unter den ehemaligen Ekzemplindern fand sich Asthma bei 23 %, Heufieber bei 10 %, Urtikaria bei 27 %, Strophulus bei 5 %, Quincke-Ödem bei 4 % und rezidivierendes endogenes Ekzem bei 24 %. Dagegen fand sich in der Kontrollgruppe Asthma nur bei 2 %, Heufieber bei 2 %, Urtikaria bei 6 %, Strophulus bei 2 %, Quincke-Ödem bei 1 % und rezidivierendes endogenes Ekzem bei 2 %. Der Prävalenzunterschied zwischen den beiden Gruppen war für sämtliche einzelnen Erkrankungen statistisch signifikant. Lediglich beim Quincke-Ödem reichte die geringe Zahl von Fällen nicht zu einem statistischen Nachweis für unterschiedliche Prävalenz aus.

Allergische Affektionen überhaupt traten in der Studiengruppe bei etwa 60 % auf, in der Kontrollgruppe nur bei etwa 10 %. Auch hier war der Unterschied statistisch signifikant.

Die statistische Auswertung der intraindividuellen Korrelationen machte weiter deutlich, daß die Asthmatiker unter den ehemaligen Ekzemplindern signifikant häufiger auch an Heufieber erkrankten. Die Urtikariapatienten dieser Gruppe neigten statistisch signifikant zur Erkrankung auch an Quincke-Ödem und umgekehrt die Quincke-Ödem-Patienten zur Erkrankung auch an Urtikaria.

Bei den Eltern der ehemaligen Ekzemplinder kamen allergische Erkrankungen in 16,7 % vor, bei den Eltern der Kontrollgruppe nur in 7,3 %.

EDGREN betrachtete die positive Korrelation in der Studiengruppe zwischen früherem Kindereczem und den von ihm untersuchten Krankheitsbildern sowie die erhöhte familiäre Belastung dieser Gruppe als Belege für eine genetische Prädisposition der untersuchten Allergiefonnen.

CATSCH untersuchte in einer randomisierten Studie 1961 Personen, von denen allerdings auffällig viele mit nervösen Beschwerden behaftet waren, persönlich auf das Vorliegen von Herpes, Mignäne, Konjunktivitis, Urtikaria, vasomotorischer Rhinitis, Heufieber und Bronchialasthma.

Die Morbiditätsrate nahm in der genannten Reihenfolge ab und lag zwischen

18,4 % für Herpes bei Frauen und 0,8 % für Bronchialasthma bei Männern. CLAUSSSEN fand zwischen den meisten Allergosen nach Berechnung der Bravais-Pearson'schen Korrelationskoeffizienten positive, wenn auch nur schwache Korrelationen, dagegen keine real negativen.

Am deutlichsten war die Beziehung zwischen Asthma und Heuschnupfen, weniger eindeutig die zwischen Asthma und Migräne, bzw. Urtikaria, und die zwischen Heuschnupfen und Migräne, bzw. Urtikaria.

ANDRUP sah 1945 unter 605 norwegischen Pollinotikern bei 5,1 % Asthma, bei 3,6 % vasomotorische Rhinitis, bei 10,1 % Ekzem, bei 12,8 % Urtikaria, bei 3,3 % Migräne und bei 4,1 % Nahrungs- oder Medikamentenallergie.

170 amerikanische Pollinotiker boten nach KERN (1948) deutlich häufiger positive Korrelationen mit Asthma (31,1 %) und vasomotorischer Rhinitis (50,5 %) als die Probanden bei ANDRUP. In 27 % der Fälle traten sogar alle drei Erkrankungen in der Anamnese auf.

KERN berichtete auch über 100 Fälle von vasomotorischer Rhinitis, von denen 8 % mit Asthma und 13 % mit Heufieber korreliert waren, sowie über 246 Fälle von Bronchialasthma, die in 30 % an Heufieber und in 69 % an vasomotorischer Rhinitis litten.

CLAUSSEN (1948) fand unter 1568 norwegischen Asthmatikern dagegen eine Korrelation mit Heuschnupfen nur bei 13,6 %, mit Ekzem bei 15,6 % und mit Urtikaria bei 3,9 %.

BRULIN UND DRAGSTED legten 1950 eine Untersuchung von Patienten mit Quincke-Ödem vor. Nach diesen Autoren stand die Medikamentenallergie dabei mit 29 % der Fälle an erster Stelle, während die Anzahl von Nahrungsmittelallergien nur 14 % und die von Kontakt- oder Inhalationsallergien lediglich 8 % betrug. Die Beziehung zum atopischen Formenkreis wurde leider nicht untersucht.

Von 100 Neurodermitikern im Material von NEXPAND (1948) hatten 19 auch Asthma, 8 Heuschnupfen und 4 vasomotorische Rhinitis in der Anamnese.

RATNER ET AL. (1951) bestätigten die Beziehungen zwischen Neurodermitis und Respirationsatopien bei Kindern. Da 59 % der Kinder nach einem Ekzem später allergische Erkrankungen des Respirationstraktes zeigten, sprachen die Autoren von einem „allergic dermal-respiratory syndrome in children“. 221 von KOCHS (1951) untersuchte Neurodermitiker hatten immerhin in 11 % der Fälle eine Asthmaanamnese. Urtikaria und Migräne wurden allerdings nur selten gefunden.

1952 wurde die Diskussion der Thesen von HANHART über die Beziehungen von

Hyperthyreoidismus und Diabetes mellitus zur Allergie auf dem Ersten Internationalen Allergiekongreß neu beleuchtet.

FORMINE bestätigte, daß ein Hyperthyreoidismus zu erhöhter Allergiedisposition führe und daß für die Verabreichung von Thyroxin dasselbe gelte. KATSCIL sowie GUTMANN bestätigten die negative Korrelation zwischen Diabetes mellitus und Allergien, die später durch SCHLIACK (1960), einen Schüler von KATSCIL, in einer großen Studie untersucht wurde. Unter 7000 an Diabetes mellitus Erkrankten wurden bei dieser Untersuchung 23 Fälle mit positiver Asthmanamnese festgestellt, wobei sich in der Regel nach Auftreten der Zuckerkrankheit das Asthma besserte.

Gegen einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Allergie spricht allerdings das Ergebnis von SIEGAL UND HERZSTEIN (1954), die bei 40 Diabetikern in 20 % der Fälle eine Atopie fanden, bei Nichtdiabetikern genauso häufig (20,7 %).

Auch HANHARTS Zuordnung der Migräne zu den allergischen Krankheiten wurde durch korrelationspathologische Studien erneut gestützt.

WOLFE (1952), der bei großzügiger Definition 13,2 %, bei Beachtung strenger Kriterien 5,2 % der Kopfschmerzen für allergische Migräne hielt, sah bei Migränepatienten doppelt sooft Allergien wie in einer Kontrollgruppe. Bereits HANHART (1936) hatte auf die häufige Korrelation von Migräne mit alimentärer Idiosynkrasie, Urtikaria und spastischer Obstipation hingewiesen. Nach UNGER UND UNGER (1952) beruhte bei 80 % von 55 Patienten mit klassischer Migräne diese auf einer Nahrungsmittelallergie, vor allem gegen Schokolade und Milch, wie sie auch HANHART oft bei Migränekranken beobachtet hatte. 26 der 55 Migränepatienten boten eine positive Familienanamnese für Migräne, 36 für andere Allergien. Das war für die Autoren ein weiterer Beleg für die Verbindung zwischen Migräne und allergischen Diathese.

Nach KALLOS UND KALLOS-DEFFNER (1955) fanden sich unter 184 Migränikern 28 mit Asthma, Heufieber oder Quincke-Ödem. Der Migräneanfall sei häufig durch spezifische Allergene ausgelöst worden, was schon HANHART festgestellt hatte.

SCHWARTZ (1952) teilte sein Material von 191 Asthmapatienten der Universitätsklinik Kopenhagen nach klinischen Gesichtspunkten in eine „allergische“ Gruppe mit Reaktion auf ein definierbares, spezifisches Allergen und eine „nicht-allergische“ Gruppe ohne Reaktion auf ein definierbares, spezifisches Allergen.

Zur waren die familienpathologischen Belastungsverhältnisse beider Gruppen gleich, doch ergaben sich deutliche Unterschiede hinsichtlich der intraindividuellen Korrelation mit anderen Allergiemanifestationen.

Bei der Gesamtgruppe fand sich eine Korrelation des Bronchialasthmas mit vasomotorischen Rhinitis in 62 Fällen (37,2 %), mit Heufieber in 13 Fällen (6,8 %), mit Neurodermitis in 11 Fällen (5,8 %), mit Ekzem in 17 Fällen (8,9 %), mit Urtikaria in 28 Fällen (14,7 %), mit Quincke-Ödem in 5 Fällen (2,6 %) und mit Migräne in 6 Fällen (3,1 %).

Von den 74 „allergischen“ Asthmatikern hatten 40 vasomotorische Rhinitis (54 %), 10 Heufieber (13,5 %), 7 Neurodermitis (9,5 %), 6 Ekzem (8,1 %), 15 Urtikaria (20,3 %), 4 Quincke-Ödem (5,4 %) und 3 Migräne (4,1 %). Dagegen hatten von den 117 „nicht-allergischen“ Asthmatikern nur 22 vasomotorische Rhinitis (18,8 %), 3 Heufieber (2,5 %), 4 Neurodermitis (3,4 %), 11 Ekzem (9,4 %), 13 Urtikaria (11,1 %), 1 Quincke-Ödem (0,9 %) und 3 Migräne (2,5 %).

Die „allergische“ Asthmatikergruppe war damit statistisch signifikant häufiger an vasomotorischer Rhinitis, Heufieber und Neurodermitis erkrankt als die „nicht-allergische“, was als Beweis für den korrelativen Zusammenhang der Atopien gelten kann.

Ein statistisch nicht signifikanter Unterschied schien auch für die Korrelation mit Urtikaria, Quincke-Ödem und Migräne vorzuliegen, während die Ekzempvalenz bei den „allergischen“ Asthmatikern sicher nicht erhöht war.

Die Rolle der Medikamentenallergie im Rahmen der allergischen Diathese wurde von BERKOWITZ ET AL. (1953) an 500 Kindern untersucht, von denen 66,4 % allergisch veranlagt waren, während die übrigen 33,6 % keine solche Veranlagung in der Anamnese aufwiesen. Bei den allergisch veranlagten Kindern kamen allergische Reaktionen in Form von Exanthem, Quincke-Ödem, Bronchialasthma, allergischer Rhinitis und Pruritus auf Grund von Medikamentenallergie signifikant häufiger vor (20 %) als bei den nicht allergisch veranlagten (2,4 %).

PURDY (1953) beschäftigte sich mit der Prognose des kindlichen Ekzems hinsichtlich späterer Allergieentwicklung und fand von 93 Patienten mit kindlichem Ekzem in der Eigenanamnese 50,5 % später an Asthma erkrankt, 42 % an Heufieber, 25 % an Neurodermitis und 7,5 % an Migräne.

KUWIERER UND MICHEL wiesen in ihrem Lehrbuch (1956) darauf hin, daß von ihren eigenen Asthmafällen 22 % mit Heuschnupfen korreliert waren.

BERGMAN (1957) fand unter 378 Asthmatikern einen hohen Anteil von *Urtikariellen* (13,4 %).

DELS (1957) sah unter 239 Neurodermitikern eine Entwicklung von Asthma bei 50 - 60 % der Fälle.

SCHNYDER teilte 1957 eine Untersuchung unter 136 Neurodermitikern mit einem Mindestalter von 16 Jahren mit, von denen 45 % Bronchialasthma und 44 % allergische Rhinitis aufwiesen.

KURTING (1959) kam bei 509 Neurodermitikern zu niedrigeren Korrelationen als die beiden vorgenannten Autoren. In seinem Material trat nur in 17,09 % der Neurodermitisfälle Bronchialasthma auf, in 11,5 % allergische Rhinitis.

Auch HELLERSTRÖM UND LIDMAN hatten 1956 nach einer Untersuchung von 301 Neurodermitikern nur eine Korrelation von 15 % der Fälle mit allergischer Rhinitis angegeben.

Nach WILLIAMS (1958) entwickelten von 615 Heuschnupfenpatienten 209 (34 %) auch Asthma auf Pollen.

BRUNN (1958) nahm eine Untersuchung auf Medikamentenallergie an den Neuaufnahmen der Universitätsklinik Kopenhagen vor. Von den 1530 Asthmatikern litten 157 (10,3 %), von den 572 Rhinitikern 40 (7 %), von den 94 Patienten mit *Urtikaria* 24 (25,5 %) und von den 96 mit Quincke-Ödem 27 (28,1 %) an Medikamentenallergie. Die größere Bedeutung der Medikamentenallergie bei den beiden letztgenannten Gruppen gegenüber den beiden erstgenannten kommt auch darin zum Ausdruck, daß sie bei 19 Fällen von Quincke-Ödem und 13 Fällen von *Urtikaria* von primärer diagnostischer Bedeutung war, dagegen nur bei 7 Fällen von Asthma und einem Fall von Rhinitis.

Bei der Erhebung von VAN ARSDEL UND MOTULSKY (1959) unter 5818 Studenten litten von 971 (16,7 %) Respirationsatopikern 698 (12,0 %) an isoliertem Heuschnupfen, 116 (2,0 %) an isoliertem Bronchialasthma und 157 (2,7 %) an beiden Erkrankungen. Damit waren beide Erkrankungen statistisch signifikant miteinander korreliert.

In einem unausgewählten Material von 55 Familien mit atopischen Manifestationen machte nach WYNNAL (1959) die Häufigkeit der Stammstämme mit der Kombination Asthma-Rhinitis 27 % aus, die mit Rhinitis-Neurodermitis 5 %, die mit Asthma-Neurodermitis 2 % und die mit Asthma-Rhinitis-Neurodermitis 4 %.

Bei statistischer Analyse der Erkrankungs Häufigkeiten von 883 an Bronchi-

asthmatische und atopische Rhinitis jeweils isoliert, bzw. in Kombination, erkrankten Personen ließ sich zeigen, daß das Zusammentreffen von Asthma und atopischer Rhinitis in Kombination nicht als zufälliges Ereignis betrachtet werden kann.

Dagegen waren die Beziehungen zwischen Urtikaria und atopischer Rhinitis in gleichen Kollektiv korrelationsstatistisch zufälliger Art.

Unter 451 Personen sah HAYNAL in 46 Fällen Rhinitis atopica, in 7 Fällen Kontaktekzem und in 7 anderen Fällen eine Kombination beider Erkrankungen. Damit war das Kontaktekzem zwar häufiger mit atopischer Rhinitis kombiniert als nach der Wahrscheinlichkeit zu erwarten steht, jedoch ergab sich keine statistische Signifikanz für diese Kombination, so daß der Autor eine Beziehung zufälliger Art annahm.

ALBRECHT (1960) ging von einem 244 Fälle umfassenden Material aus, das sich aus 133 Asthma-Probanden, 75 Probanden mit der Kombination Asthma und Rhinitis allergica oder vasomotorica sowie 36 Heuschnupfen-Probanden zusammensetzte.

Er bestimmte die Korrelation von Asthma und Rhinitis unter den Sekundärfällen der F_1 - und P_1 -Generation seiner Probanden, um eine Selektion der Berechnungsgrundlage ausschließen zu können.

In den 133 Familien seiner Asthma-Probanden fand er 53 Sekundärfälle mit Asthma, 55 mit Rhinitis und 16 mit Asthma-Rhinitis. In den 75 Familien von Asthma-Rhinitis-Probanden gab es 18 Sekundärfälle von Asthma, 50 von Rhinitis und 19 von Asthma-Rhinitis. In den 36 Familien von Heuschnupfen-Probanden lagen dagegen nur 12 Sekundärfälle mit Asthma, 30 mit Rhinitis und 2 mit Asthma-Rhinitis vor. Damit bestand unter den Angehörigen der Asthma- und Asthma-Rhinitis-Probanden eine statistisch hoch signifikante Korrelation zwischen den beiden Respirationsatopien, während unter den Angehörigen der Rhinitis pollinosa-Probanden keine statistisch faßbare Korrelation zwischen den beiden Atopieformen erkennbar war.

ALBRECHT prüfte auch die Korrelation zwischen Asthma, bzw. Rhinitis, und konstitutionellem Kindereczem, wobei er neben den Sekundärfällen der Filialgeneration auch die Primärfälle der Filialgeneration heranziehen konnte, weil in bezug auf das Kindereczem sein Material keiner Selektion unterlag. Er fand gegenüber 182 Fällen mit isoliertem Bronchialasthma und 33 Fällen mit isoliertem Kindereczem 66 Fälle mit einer Kombination beider Erkrankungen und damit eine statistisch hoch signifikante Korrelation. Wegen dieser stark positiven Korrelation zwischen Bronchialasthma und

konstitutionellem Kindereczem mußten für die Berechnung der Korrelation zwischen Rhinitis und Kindereczem alle mit Asthma kombinierten Ekzemfälle ausgeschlossen werden, um statistische Interferenzen zu vermeiden. Den verbleibenden 58 Fällen mit isolierter Rhinitis und den 23 Fällen mit isoliertem Kindereczem standen jedoch 9 Fälle mit einer Kombination Rhinitis-Kindereczem gegenüber, so daß auch die Rhinitisgruppe (Rhinitis allergica und vasomotorica) wie die Gruppe mit klinischem Asthma bronchiale statistisch hoch signifikant mit dem konstitutionellen Kindereczem korreliert war.

Während jedoch 66 von 248 Asthmafällen (27 %) mit Milchschorf kombiniert waren, fand sich eine Kombination mit Milchschorf nur bei 9 von 67 Rhinitisfällen (13 %). Damit war die Kombination mit Kindereczem bei der Rhinitisgruppe zwar, wie gesagt, statistisch hoch signifikant, jedoch auch signifikant seltener als bei der Asthmagruppe.

Schließlich prüfte ALBRECHT die stark positive Korrelation von Rhinitis und Asthma darauf, ob sie sich auf vasomotorische Rhinitis, also Fälle ohne anamnestisch nachweisbares Allergen, und/oder auf Rhinitis allergica, also Fälle mit nachgewiesenen Inhalationsallergenen, beziehe. Er verwendete dazu die Sekundärfälle der F_1 - und P_1 -Generation seiner Asthma- und Asthma-Rhinitis-Probanden.

148 Fällen von isoliertem Asthma und 25 Fällen von Rhinitis vasomotorica standen 8 Fälle mit einer Kombination beider Erkrankungen gegenüber, so daß sich für die vasomotorische Rhinitis eine signifikante Korrelation zum Bronchialasthma errechnen ließ. Dagegen standen 130 Fällen von isoliertem Asthma und 154 Fällen von Rhinitis allergica nur 26 Fälle mit einer Kombination beider Krankheitsbilder gegenüber, so daß hier lediglich eine Häufung der Kombination sichtbar wurde, die jedoch statistisch nicht gesichert werden konnte.

Die Resultate von ALBRECHT zusammenfassend, ist festzustellen, daß unter den Angehörigen der Asthma- und Asthma-Rhinitis-Probanden eine signifikant positive Korrelation zwischen Bronchialasthma und atopischer Rhinitis bestand, daß diese Korrelation zum Asthma für Rhinitis vasomotorica, nicht aber für Rhinitis allergica statistisch gesichert ist, daß das konstitutionelle Kindereczem sowohl zu Asthma als auch zu Rhinitis eine positive Korrelation aufweist und daß Asthma statistisch nachweisbar häufiger mit Kindereczem korreliert ist als Rhinitis.

BATSCHLEET ET AL. (1960) legten eine Populationsstatistik über die Häu-

figkeit atopischer Erkrankungen in Zürich vor, deren Auswertung in bezug auf die Häufigkeit der atopischen Einzelmanifestationen und ihrer Kombinationen auch bei SCHNYDER (1960) zu finden ist.

Von 873 Atopikern waren 196 Asthmatiker (22,4 %), 548 Rhinitiker (62,8 %) und 16 Neurodermitiker (1,8 %) an einer isolierten atopischen Manifestation erkrankt. In 101 Fällen fand sich die Kombination Asthma-Rhinitis (11,6 %), in 3 Fällen Asthma-Neurodermitis (0,3 %), in 5 Fällen Rhinitis-Neurodermitis (0,6 %) und in 4 Fällen Asthma-Rhinitis-Neurodermitis (0,5 %).

Die weitaus häufigste Manifestation war demnach die Rhinitis (75,5 %), während das Asthma nur in 35,1 % der Fälle auftrat. Die Rhinitis war in einem Sechstel mit Asthma, das Asthma in etwa einem Drittel mit Rhinitis kombiniert. Die Neurodermitis hatte nur einen geringen Anteil von 3,2 % an der Gesamtheit der Atopien und war fast zur Hälfte mit Respirationsatopien kombiniert.

Bei der statistischen Auswertung ließ sich zeigen, daß die vier Kombinationen zwischen den drei Atopieformen nicht nur durch das Spiel des Zufalls in der Population auftreten, sondern daß für die Korrelation von Asthma, Rhinitis und Neurodermitis eine statistisch gesicherte Abweichung von der Zufallshypothese vorliegt. Damit konnte auch auf der Basis einer Population die Zusammengehörigkeit der verschiedenen Atopieformen bestätigt werden.

Das Beobachtungsgut von SCHNYDER (1960) umfaßte 361 Familien von Atopikern, wobei das Material von ALBRECHT in seiner Untersuchung enthalten war. Bei der Bestimmung des korrelativen Verhaltens der Atopien und der „minor allergies“ sicherte sich auch SCHNYDER gegen eine Selektion seiner Berechnungsgrundlage ab, indem er die Probanden von der Berechnung ausschloß und nur die Erkrankungen unter F_1 -, bzw. P_1 -, Geschwisterschaften verwertete.

Nachdem er als Neurodermitis atopische Hautmanifestationen definiert hatte, die auch nach dem 2. Lebensjahr bestehen, fand er unter den Geschwistern der Probanden mit Respirationsatopien 29 Fälle von Milchschorf, 1 Fall von Neurodermitis und 4 Fälle mit einer Kombination beider Leiden, unter den Geschwistern der Neurodermitis-Probanden 10 Fälle von Milchschorf, 10 Fälle von Neurodermitis und 7 Fälle mit einer Kombination. Damit waren in beiden Gruppen konstitutionelles Kindereczem und Neurodermitis hoch signifikant miteinander korreliert.

Von den Geschwistern der Probanden mit Respirationsatopien hatten 45 eine Respirationsatopie, 21 Milchschorf und 14 eine Kombination beider Erkrankungen. Von den Geschwistern der Neurodermitis-Probanden litten dagegen 25 an Respirationsatopien, 14 an Milchschorf sowie 3 an einer Kombination. Damit war in der Asthma-Rhinitis-Probandengruppe das konstitutionelle Kindereczem hoch signifikant mit Respirationsatopien korreliert, während in der Neurodermitis-Probandengruppe keine statistisch nachweisbare Korrelation bestand.

Unter den F_1 - und P_1 -Geschwisterschaften der Probanden mit Respirationsatopien waren 159 Respirationsatopiker, 7 Neurodermitiker und 7 mit einer Kombination der beiden Erkrankungen. Unter den entsprechenden Geschwisterschaften der Neurodermitis-Probanden fanden sich 75 Respirationsatopiker, 16 Neurodermitiker und 12 Kombinationen. Bei beiden Gruppen waren Respirationsatopien und Neurodermitis statistisch signifikant miteinander korreliert.

Schließlich waren unter den Geschwistern der Respirationsatopie-Probanden 44 Fälle von Respirationsatopie, 22 Fälle von Hautatopie sowie 15 kombinierte Fälle, unter den Geschwistern der Hautatopie-Probanden 24 Fälle von Respirationsatopie, 21 Fälle von Hautatopie und 8 kombinierte Fälle. Damit fand sich in beiden Gruppen eine signifikante Korrelation zwischen Respirations- und Hautatopien.

Anders als das korrelative Verhalten der verschiedenen Atopiemaniifestationen zueinander sah das korrelative Verhalten der „minor allergies“ zu den Atopien aus.

Von den insgesamt 115 Atopikern unter den Geschwistern von Atopie-Probanden hatten nur 7 gleichzeitig eine Urtikaria, 2 gleichzeitig Kontakteczem und 2 gleichzeitig Medikamentenallergie. 13 Fälle wiesen isolierte Urtikaria auf, 7 isoliertes Kontakteczem und 3 isolierte Medikamentenallergie. Obwohl sich für die Kombinationen von Atopie mit Urtikaria, bzw. mit Medikamentenallergie, eine gewisse Häufung beobachten ließ, ergab sich nach korrelationsstatistischer Berechnung für alle drei untersuchten „minor allergies“ keine signifikante korrelative Beziehung zur Atopie. Zusammenfassend ist festzuhalten, daß das korrelative Verhalten der verschiedenen Atopieformen zueinander nicht zufälliger Art war und daß sich dieser Befund mit den Resultaten der von SCHWYDER vorgenommenen Kombinationstests deckt, die für genetische Zusammengehörigkeit von Asthma, Rhinitis, Neurodermitis und konstitutionellem Kindereczem sprechen.

Dagegen gehören nach SCHNYDER Urtikaria, Kontaktekzem und Medikamentenallergie weder genetisch noch korrelationsstatistisch zum Formenkreis der Atopien und sind als „minor allergies“ den Atopien im Sinne von COCA als „major allergies“ gegenüberzustellen.

Zur weiteren Untermauerung seiner These untersuchte SCHNYDER die Häufigkeit von Urtikaria, Kontaktekzem und Medikamentenallergie bei den 652 Atopikern seines familienpathologischen Materials und bei den 873 Atopikern der Populationsstatistik (BATSCHLET ET AL. 1960).

Von den 1271 Respirationsatopikern hatten 100 eine Urtikaria (7,9 %), 64 ein Kontaktekzem (5 %) und 20 eine Medikamentenallergie (1,6 %). Damit war die Belastung dieser Gruppe durch „minor allergies“ größer als die der 254 Neurodermitiker und Kindereczematiker, von denen nur 9 (4 %) an Urtikaria litten, 7 (3 %) an Kontaktekzem und 3 (1 %) an Medikamentenallergie.

Unter der Gesamtheit der 1525 Atopiker fanden sich 109 Fälle von Urtikaria (7,1 %), 71 von Kontaktekzem (4,7 %) und 23 von Medikamentenallergie (1,5 %). Damit war die Häufigkeit der „minor allergies“ bei den Atopikern nicht größer als unter den elterlichen Geschwisterschaften, die der atopisch unbelasteten Seite von SCHNYDERs unilateral belasteten Atopikern angehörten. Von den 360 Personen dieser Gruppe hatten nämlich 18 Urtikaria (5,0 %), 19 Kontaktekzem (5,3 %) und 5 Medikamentenallergie (1,4 %). Der Schlußfolgerung des Autors aus diesem Befund, die „minor allergies“ kämen bei Atopikern gleich häufig vor wie bei Gesunden, muß allendings zurückgewiesen werden, da sich ja auch unter den elterlichen Geschwisterschaften der atopisch unbelasteten Seite von unilateral belasteten Atopikern ein gewisser Anteil von Patienten mit Atopien befand, wie in anderen Teilen der Arbeit zum Ausdruck kommt.

In ihrem Handbuchartikel (1962) wiesen SCHNYDER UND BORELLI darauf hin, daß die Angaben in der Literatur über die Häufigkeit der Kombination von Neurodermitis mit Asthma zwischen 9 % und 50 % liegen und daß relativ niedrige Häufigkeiten meist von Pädiatern und Dermatologen beobachtet wurden, die vorwiegend jugendliche Neurodermitiker bewerteten. Dagegen fanden Autoren, die erwachsene Neurodermitiker untersuchten, meist höhere Korrelationswerte. Es sei daher wichtig, zu berücksichtigen, daß die Fälle überwiegen, in denen die atopischen Hautmanifestationen dem Asthma zeitlich vorangehen, daß also das Asthma durchschnittlich später in Erscheinung tritt als die Neurodermitis.

SCHNYDER (1961) sah einen ähnlichen Zusammenhang auch für die Kombination Neurodermitis-Rhinitis. Etwa 30 % - 50 % aller Fälle von Neurodermitis seien mit Asthma bronchiale oder allergischer Rhinitis kombiniert. Die Vergesellschaftung mit Rhinitis scheine in Amerika und in der Schweiz häufiger vorzukommen als in Deutschland und Skandinavien. Die Gründe dafür seien nicht bekannt. Je höher das Untersuchungsalter, desto größer sei die Wahrscheinlichkeit, daß ein Neurodermitiker gleichzeitig an der einen oder an der anderen Respirationsatopie erkrankt.

DORN (1961) fand von 235 Neurodermitikern 16,5 % mit Asthma bronchiale kombiniert, 9,3 % mit Heufieber, 7,8 % mit Asthma und Rhinitis, 4,6 % mit Urtikaria sowie 4,2 % mit Migräne.

Von 43 Mädchen in Israel, die wegen Bronchialasthma in Behandlung waren, hatten nach FISHER (1962) 18 (34 %) gleichzeitig andere allergische Krankheiten.

HUBER (1962) sah an der Dermatologischen Universitätsklinik Zürich einen ähnlichen Anteil von kombinierten Asthmafällen (35 %), wobei der größte Teil auf die Kombination Asthma-Rhinitis entfiel (27 %), 4 % auf die Kombination Asthma-Neurodermitis und weitere 4 % auf die Kombination Asthma-Rhinitis-Neurodermitis. Die im Vergleich zu anderen Autoren niedrige Korrelation von Asthma mit Rhinitis und die relativ hohe Korrelation mit Neurodermitis wurde von HUBER damit erklärt, daß es sich um ein ausgeleenes Patientengut einer Hautklinik handelte.

Nach VOORHORST ET AL. (1963) hatten von 199 Patienten mit atopischer Dermatitis 93 (46,7 %) irgendeine Art von respiratorischen Beschwerden. Nachdem man die Patienten entsprechend der Schwere des Hautbefundes eingeteilt hatte, fand man bei den schweren Neurodermitisfällen mehr respiratorische Beschwerden als bei den leichten. Teilte man die Patienten nach dem Alter in eine Gruppe über vier Jahre und eine unter vier Jahre, so stellte man fest, daß die schweren Neurodermitisfälle nur bei den über vier Jahre alten Patienten mit mehr respiratorischen Beschwerden einhergingen, während sich in der Gruppe unter vier Jahren keine Abhängigkeit vom Hautbefund ergab.

EICHENBERGER (1963) konnte in seiner Dissertationsarbeit eine vollständige Anamnese bei 162 behandelten Neurodermitikern erheben. 103 (63,6 %) litten auch an Respirationsatopien, und zwar 27 an Asthma (16,7 %), 32 an allergischer Rhinitis (19,7 %) und 44 an einer Kombination von Asthma und Rhinitis (27,2 %).

Von 186 Neurodermitispatienten hatten zudem 23,6 % rezidivierende Bronchitiden in der Anamnese, 28,0 % eine Tonsillektomie, 5,9 % Sinusitiden, 2,2 % Cholecystitis, 9,1 % Nephritis und Nephrolithiasis, 4,3 % Quincke-Ödem, 29,0 % Kopfschmerzen und Migräne, 31,8 % Urtikaria, 9,7 % gesicherte Kontaktekzeme, 16,2 % Kontaktdermatitis und 7,5 % Arzneimittelallergie.

Von 170 Neurodermitikern litten 106 (62,3 %) an Milchschorf, von 194 hatten 94 (48,5 %) eine Rhinitis und von 195 hatten 86 (44,3 %) Asthma. Auch EICHENBERGER sah häufig den von SCHNYDER UND BORELLI (1962) beschriebenen diskordanten Verlauf von Neurodermitis und Respirationsatopie.

Nach BONO UND LEVITT (1964) waren von 439 hospitalisierten allergischen Kindern im Alter von 10 - 14 Jahren 131 an atopischer Dermatitis erkrankt. Von diesen 131 Neurodermitikern litten 25 (19,1 %) auch an einer Respirationsatopie, und zwar 12 (9,2 %) an Bronchialasthma, 6 (4,6 %) an saisonaler oder perennialer Rhinitis und 7 (5,3 %) an einer Kombination aller drei Atopieformen. Umgekehrt hatten von 95 Kindern mit Respirationsatopien 26,3 % atopische Dermatitis in der Anamnese. Wie zu erwarten, lagen die Korrelationswerte für Neurodermitis mit Respirationsatopien in dieser Untersuchung niedriger als bei EICHENBERGER, dessen Material ja hauptsächlich aus erwachsenen Neurodermitikern bestanden hatte.

HELANDER (1964) analysierte 89 Fälle von Medikamentenallergie. 61 dieser Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchung auch andere Allergien auf. Weitere 19 Patienten hatten frühere Allergien in der Anamnese. Im Gegensatz zu SCHNYDER nahm der Autor daher an, daß Personen mit Medikamentenallergie häufiger auch durch andere Allergieformen belastet sind. RAJKA UND SKOG (1965) verglichen verschiedene Formen der Medikamentenallergie. Von 86 Fällen des Soforttyps, der durch Urtikaria, respiratorische Symptome, Schock, Pruritus oder Aufflammen von atopischer Dermatitis charakterisiert war, hatten 27 (31,4 %) laufend oder früher Atopien. Von den 57 Fällen des Spättyps, bzw. mit Symptomen, die schwierig zu klassifizieren waren, wie Exanthem, exanthematische Reaktionen, Fieber, gastrointestinale Symptome, Purpura, Eosinophilie, hatten dagegen nur 4 (7 %) laufend oder früher Atopien.

Während von den 86 Fällen des Soforttyps 20 (23,3 %) frühere Urtikaria in der Anamnese hatten, waren es von den 57 Fällen der zweiten Gruppe nur 2 (3,5 %). Damit scheint eine Beziehung der Medikamentenallergie

vom Soforttyp zu Urtikaria und atopischen Erkrankungen zu bestehen.

Nach GREEN ET AL. (1965) hatten von 236 Urtikariafällen 64 (27 %) noch andere Allergien. Da zudem noch eine atopische Familienanamnese bei 71 Fällen (30 %) vorlag, vermuteten die Autoren einen Zusammenhang zwischen Urtikaria und Atopien.

HOLLER (1965) diskutierte noch einmal eingehend die Beziehungen zwischen Atopien, insbesondere Asthma bronchiale, und Ulcus ventriculi seu duodeni. Nach einem Überblick über 700 Asthmafälle stellte er fest, daß das Ulcus-leiden bei Asthmapatienten auffallend selten vorkommt, was er auf die mit der Asthmasymptomatik häufig verbundene histaminresistente Achylie zurückführte, daß aber andererseits beim allergischen Bronchialasthma eine allergische Entzündung der Magen- und Duodenalschleimhaut überaus häufig ist. Die allergische Gastroduodenitis mit ihrer erhöhten Schleimhautvulnerabilität sei beim Eintreten psychischer Alterationen, deren Bedeutung für die Ulcusgenese seit langem bekannt ist, ein wesentlicher Faktor für die Entstehung des beim Bronchialasthma wohl seltenen, aber immerhin vorkommenden allergischen Ulcus.

HOLLER wies auch auf den schon von HANHART beobachteten Antagonismus zwischen Asthma, bzw. überhaupt Allergie, und malignem Tumor hin. Er habe unter seinen 700 Asthmapatienten niemals einen malignen Tumor während des akuten Stadiums ihres Asthmaleidens beobachtet. Dagegen seien nach Ausheilung des Asthmas 16 Fälle mit malignen Tumoren verschiedener Art und verschiedener Lokalisation aufgetreten, wobei das Karzinom und speziell das Magenkarzinom überwog. Die Aggressivität dieser Tumoren sei geradezu rasant gewesen, was ihn zu der Vermutung veranlaßte, der Organismus habe in der allergisch-hyperergischen Stoffwechsellage ein Instrument in der Hand gehabt, dem Ausbruch des malignen Tumors bis dahin vorzubeugen.

BAER bestätigte in seinem Referat auf der Conference on infantile eczema 1965 die seit langem bekannte vermehrte Anfälligkeit der Neurodermitiker auf schwerwiegende Virusinfektionen der Haut (Herpes simplex, Vaccinia, Coxsackie), aber auch auf bakterielle Superinfektionen mit Staphylokokken und Streptokokken in Form von Pyodermien und Abszessen. Das schwere klinische Bild, das durch die Infektion mit dem Herpes simplex- oder mit dem Vaccinia-Virus hervorgerufen und seit der Erstbeschreibung durch KAPOSI (1887) als „KAPOSI's varicelliforme Eruption“ bezeichnet wird, ist bei Neurodermitikern relativ häufig.

Seit MAILMAN ET AL. (1964) weiß man ferner, daß bei Neurodermitikern die

Anfälligkeit für eine rezidivierende Herpes simplex-Infektion bestehen bleibt, auch wenn die atopischen Hautmanifestationen schon einige Zeit nur latent waren.

STIFLER legte 1965 eine Arbeit vor, in der 40 ehemalige Kinder mit atopischer Dermatitis nach 21 Jahren nachuntersucht wurden. Von den ehemaligen Ekzemplkindern hatten als Erwachsene 8 eine isolierte Neurodermitis, 9 isolierte Pollinose, 3 isoliertes Asthma, 4 eine Kombination von Neurodermitis und Pollinose, 3 eine Kombination von Asthma und Rhinitis und 2 eine Kombination aller drei Atopieformen. Nur 11 Probanden waren als Erwachsene frei von atopischen Manifestationen, was die Bedeutung des konstitutionellen Kindereczems als Indikator für eine langfristig wirkende allergische Diathese belegt.

STIFLER UND SEDLIS (1965) untersuchten Kinder mit konstitutionellem Ekzem im Hinblick auf Nahrungsmittelallergien.

STIFLER fand unter 40 Neurodermitiskindern, die jünger als 2 Jahre waren, 27 (67,5 %) hauttestpositiv gegen Nahrungsmittelallergene.

SEDLIS fand unter 115 Neurodermitiskindern, von denen 84 jünger als 2 Jahre waren, 57 (50 %) gegen entsprechende Allergene hauttestpositiv, unter den 84 jüngeren Patienten sogar 60 %.

Die gefundenen Werte entsprechen den Angaben von KESTEN (1954), der in einem größeren Kollektiv bei 65 % der Neurodermitiskinder eine positive Hautreaktion gegen Nahrungsmittelallergene festgestellt hatte.

Die Rolle der nachweisbaren Nahrungsmittelallergie, die sich insbesondere in positiven Hauttests gegen Eiweiß und Milch ausdrückt, für die Entwicklung der kindlichen Neurodermitis ist bis heute nicht geklärt, jedoch weiß man, daß nach KESTEN sowie STIFLER nur noch 35 % der erwachsenen Neurodermitiker gegen entsprechende Nahrungsmittelallergene sensibel sind. Noch einmal angeführt sei die Untersuchung von PASTERNAK UND SEDLIS (1965), die 522 Neurodermitiskinder 6 Jahre lang auf eine Entwicklung von Bronchialasthma kontrollierten. Während von den 153 Neurodermitiskindern mit Asthma in der Familienanamnese 67 % später an Asthma erkrankten, waren es von den 237 Neurodermitiskindern mit leerer Familienanamnese 35 % und von den 132 mit anderen Allergien, aber nicht mit Asthma belasteten 43 %. Mit diesem Resultat wurde der Einfluß der familiären Prädisposition auf die Korrelation von konstitutionellem Kindereczem und Asthma deutlich. In der großen Studie von SMITH UND KNOWLER (1965) über Respirationsatopien in Iowa waren unter den 1125 klinisch allergischen Patienten von den

extrinsic Asthmatikern 78 % auch an allergischer Rhinitis erkrankt und umgekehrt von den Patienten mit allergischer Rhinitis 38 % an Asthma. Nach KAITA (1967) hatten von 541 japanischen Asthmakindern 63 % eine Neurodermitis.

DAWSON ET AL. (1969) fanden unter 121 schottischen Asthmakindern dagegen nur in 45 Fällen (37 %) eine Neurodermitis. 35 der Kinder (29 %) litten außer an Asthma auch an allergischer Rhinitis, 10 (8 %) an Urtikaria.

WEDLER (1969, 1) berichtete von 229 deutschen Asthmakindern im Alter bis zu 15 Jahren, von denen entsprechend der Hautreaktion 19 (8,3 %) Pollinotiker und 46 (20,8 %) Nahrungsmittelallergiker waren. In den jüngeren Altersgruppen ging dem Beginn des Asthma bronchiale in insgesamt 38 % der Fälle ein mehr oder weniger ausgeprägter Milchschorfbefall mit Übergang in ein nicht selten generalisiertes Säuglingsekezem voraus oder auch ein isoliertes Säuglingsekezem ohne Milchschorfbefall.

WALCZYNSKI (1969) beschäftigte sich mit der Bedeutung des Hyperthyreoidismus bei allergischen Krankheiten.

Er untersuchte im belgischen Asthmazentrum de Haan 291 an Asthma bronchiale leidende Kinder zwischen 3 und 17 Jahren, wobei an 82 Kindern (28 %) eine Schilddrüsenvergrößerung bestand. In einer Kontrollgruppe von 329 gleichaltrigen gesunden Kindern wiesen nur 33 (10 %) Schilddrüsenvergrößerungen auf.

Außerdem beobachtete der Autor an seinen Asthmapatienten, daß in den Phasen von klinischem Hyperthyreoidismus Asthmaattacken häufiger auftraten und schwerer zu behandeln waren. Er vermutete daher einen fördernden Einfluß der Schilddrüsenhormone auf allergische Reaktionen.

VARONIER (1970) untersuchte 80 Genfer Kinder und Jugendliche mit Asthma und fand bei 25 % Neurodermitis oder Kinderekezem in der Anamnese.

DE LA REGUERA ET AL. (1971) versuchten, die These zu stützen, daß Nahrungsmittelüberempfindlichkeit für die Pathogenese der atopischen Dermatitis eine wichtige Rolle spielt. Von 82 Neurodermitispatienten waren nach ihren Angaben 59 (72 %) hauttestpositiv gegen Nahrungsmittelallergene.

In der bereits in einem vorangehenden Kapitel vorgestellten großen Zwillingsstudie von EDFORSS-LUBS (1971) ergaben sich für die intraindividuelle Kombination der allergischen Kardinalsymptome Asthma, Pollinose, Neurodermitis und Kontaktdermatitis bei allen Kombinationen, auch bei denen mit Kontaktdermatitis, statistisch hoch signifikant positive Korrelationen.

nen. Nahrungsmittelallergie, Urtikaria, Migräne und Arthritis waren intraindividuell mit allen vier genannten Kardinalsymptomen statistisch hoch signifikant positiv korreliert. Dagegen war die Kombination von Psoriasis mit Bronchialasthma, Pollinose, Neurodermitis und Kontaktdermatitis zwar noch signifikant positiv, jedoch deutlich schwächer.

Die an einem umfangreichen Material gewonnenen Ergebnisse von EDWARDS-LUBS legen damit eine Beziehung von Kontaktekzem, Urtikaria, Migräne und Arthritis zu den atopischen Krankheitsbildern nahe und widersprechen insbesondere den Thesen von SCHNYDER (1960), der eine Beziehung der „minor allergies“ zu den Atopien verneinte.

BORELLI (1972) überblickte 2992 Neurodermitisfälle, von denen 41 % mit respiratorischen Atopien belastet waren. 25 % wiesen neben der Neurodermitis Asthma bronchiale auf, 10 % Rhinitis allergica und 6 % sowohl Asthma als auch Rhinitis.

Daß die Insektenstichallergie eine IgE-vermittelte Reaktion ist, ist seit Jahren bekannt. Ihre korrelativen Beziehungen zu den atopischen Krankheitsbildern sind jedoch fraglich und wurden erstmals 1972 von SETTIPANE ET AL. massenstatistisch erfaßt.

Von 2964 amerikanischen boy scouts waren 4,1 % Asthmatiker und 8,0 % Pollinotiker. Die Häufigkeit von Insektenstichallergie im Gesamtkollektiv betrug 0,8 %. Sie war unter den 318 Pfadfindern mit Asthma oder Pollinose in 3 Fällen (0,9 %) zu finden und damit nicht häufiger als unter den 2639 nicht-atopischen Pfadfindern mit 20 Fällen (0,8 %).

Nach den Angaben von RING ET AL. (1982), die 36 Patienten mit Insektenstichallergie behandelten, lagen bei 30 % ihrer Fälle Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, atopisches Ekzem, allergische Urtikaria oder Insektengiftallergie in der Eigen- oder Familienanamnese vor. Dieser hohe Anteil von Hinweisen auf atopische Erkrankungen legt im Gegensatz zu dem Ergebnis von SETTIPANE ET AL. eine Beziehung der Insektenstichallergie zu den Atopien nahe.

Auch die Beziehung der Medikamentenallergie zu den atopischen Krankheitsbildern ist vielfach diskutiert worden. So vermuteten schon BERKOWITZ ET AL. (1953), FEINBERG (1961) und SMITH ET AL. (1966) eine Häufung von Medikamentenüberempfindlichkeit bei atopischen Personen.

MILLER (1967) berichtete von 17 % Medikamentenallergikern unter 740 Respirationsatopikern. Eine Kontrollgruppe wurde von ihm allerdings nicht untersucht.

MURAWAKA ET AL. (1973) fanden bei Untersuchung der Angestellten von vier japanischen Großunternehmen in 578 von 12 477 Fällen (4,7 %) eine Medikamentenallergie. Dabei standen in 90 % der Fälle Hautsymptome im Vordergrund.

Von diesen 578 Medikamentenallergikern waren 18 (3,1 %) Asthmatiker, von den 11 899 Nicht-Medikamentallergischen dagegen nur 131 (1,1 %). Anders ausgedrückt, waren unter 149 Asthmatikern 18 (12,1 %) gegen Medikamente überempfindlich, unter 12 328 Nicht-Asthmatikern aber nur 560 (4,5 %). Der Unterschied war statistisch signifikant.

Die Ergebnisse dieser japanischen Untersuchung widersprechen wieder SCHNYDER (1960), der eine Beziehung der Medikamentenallergie zu den Atopien verneint hatte.

STEMBER UND LEVINE (1973) untersuchten 1043 erwachsene Probanden auf Penicillinempfindlichkeit, von denen 51 (4,9 %) an Asthma und 140 (13,4 %) an allergischer Rhinitis litten. 102 Personen (9,8 %) waren Ragweed-Allergiker.

Ein positiver Hauttest gegen Penicillin-Hapten fand sich bei 3,9 % dieser Ragweed-Allergiker und bei 4,5 % der Nicht-Ragweed-Allergiker. Von den 51 Asthmatikern waren nur 2 (3,9 %) penicillinsensibel, von den 770 Probanden ohne atopische Anamnese und ohne positive Hauttests gegen andere Allergene als Penicillin 34 (4,4 %).

Die Autoren zogen den Schluß, daß die Sofortreaktion auf Penicillin-Hapten unter Atopikern nicht häufiger ist als unter Gesunden.

MC NICOL UND WILLIAMS zeigten 1973 an 315 australischen Asthmakindern, daß die Korrelation von Asthma und kindlichen Neurodermitisformen stark vom Schweregrad der asthmatischen Manifestationen abhängt. Sie teilten ihre Asthmafälle nach Schweregrad in vier Gruppen und fanden Neurodermitis in der Anamnese von 14 %, 22 %, 56 %, bzw. 67 %, gegenüber nur 11 % bei einer gesunden Kontrollgruppe.

Daß diese Korrelation von Asthma und kindlicher Neurodermitis auch stark von anderen Einflüssen bestimmt wird, die rassischer Art oder umweltbedingt sein können, belegte PEARSON (1973), der bei 143 Asthmakindern in Barbados 6 % Neurodermitisanamnesen erhob, bei der gleichen Anzahl von Asthmakindern in Großbritannien dagegen 15 %.

BLAIR (1974) sah unter 9145 ambulanten Patienten in England 200 Fälle von Heuschnupfen. 62 dieser Heuschnupfenpatienten (31 %) litten auch an Pollenasthma, wobei in 52 Fällen (26 %) allein Pollenantigene und in 10 Fäl-

len (5 %) neben den Pollen- auch Hausstauballergene eine Rolle spielten. 10 der Heuschnupfenpatienten (5 %) hatten auch perenniale Rhinitis mit Sensibilisierung gegen Tierhaare, Federn oder Hausstaub, und 33 (17 %) hatten eine Neurodermitisanamnese.

Von 314 Asthmatikern gaben nach BLAIR 61 (19 %) auch Heuschnupfen und 97 (30 %) Neurodermitis in der Anamnese an.

Unter 137 erhobenen Neurodermitisfällen waren 63 (46 %) mit Asthma und 25 (18 %) mit Heuschnupfen belastet. Von diesen auch respirationsatopisch belasteten Neurodermitikern wiesen 15 (11 %) sogar alle drei atopischen Manifestationsformen auf.

Auf hohe Korrelationen mit anderen atopischen Krankheitsbildern stieß auch KOIVIKKO (1974) bei 559 finnischen Asthmakindern. Hier hatten 290 (52,3 %) auch neurodermitische Manifestationen in der Anamnese, 228 (41,8 %) allergische Rhinitis und 49 Unikaria (8,8 %).

BRODER ET AL. (1974) stellten bei ihren wiederholten Untersuchungen der Gemeinde Tecumseh in Michigan auf respiratorische Atopien eine enorm erhöhte Inzidenz von allergischer Rhinitis bei Asthmatikern, bzw. von Asthma bei Rhinitikern, gegenüber atopisch Unbelasteten fest.

Unter den 4479 männlichen Probanden erkrankten während des Beobachtungszeitraumes 4,8 % erstmals an allergischer Rhinitis und 2,6 % an Asthma. Dabei war die Inzidenz bei den atopisch Unbelasteten mit 4,4 %, bzw. 2,4 %, deutlich niedriger als bei den Asthmatikern, die in 10,0 % erstmals Rhinitis entwickelten, und bei den Rhinitikern, die in 5,0 % erstmals Asthma zeigten.

Ähnlich waren die Verhältnisse bei den 4747 weiblichen Probanden, von denen während des Beobachtungszeitraumes 4,1 % erstmals an allergischer Rhinitis und 2,3 % an Asthma erkrankten. Auch hier war die Inzidenz bei den atopisch Unbelasteten mit 3,6 %, bzw. 1,7 %, signifikant niedriger als bei den Asthmatikern mit 12,4 % erstmaliger Rhinitis und den Rhinitikern mit 7,6 % erstmaligem Asthma.

Nach WUTHRICH (1975) hatten von 132 Neurodermitikern über dem 15. Lebensjahr 77 (58,5 %) zusätzlich eine aktuelle oder überstandene Respirationsatopie, und zwar 49 (37,5 %) Asthma bronchiale, ebenfalls 49 (37,5 %) Pollinosis und 32 (24,0 %) perenniale Rhinitis. Dabei trat unter den Neurodermitikern in 15 Fällen (11,5 %) die Kombination Asthma-Pollinosis auf, in ebenfalls 15 Fällen (11,5 %) Asthma-Pollinosis-perenniale Rhinitis, in 6 Fällen (4,5 %) Pollinosis-perenniale Rhinitis und in 2

Fällen (1,5 %) Asthma-perenniale Rhinitis.

Unter 100 kindlichen Pollinotikern, die sich einer peroralen Desensibilisierung unterzogen, fand WÜTHRICH (1976) bei rund einem Drittel eine Symptomatik der unteren Luftwege in Form von Tracheo-Bronchitis, asthma-toider Bronchitis oder echten Asthma bronchiale-Anfällen. Als zusätzliche allergische nicht-pollenbedingte Manifestationen gaben 9 % Neurodermitis, 9 % Tierhaar-Allergie und je 1 % perenniale Rhinitis, perennialen Husten und perenniales Asthma an.

HAGY LUND SETTIPANE (1976) bestätigten in einer Follow-up-Studie über 7 Jahre an einem relativ umfangreichen Material von studentischen Probanden die Bedeutung einer bereits vorhandenen respiratorischen Belastung für die Entwicklung von Bronchialasthma und perennialer Rhinitis, nicht aber von Heuschnupfen.

Von 275 Probanden mit saisonaler oder perennialer allergischer Rhinitis erkrankten 13 (6 %) während des Beobachtungszeitraumes auch an Asthma, von 628 nicht mit allergischer Rhinitis Belasteten dagegen nur 8 (1,3 %). Ähnlich lagen die Verhältnisse bei den 206 mit Asthma und/oder Heufieber belasteten Probanden, von denen 16 (7,8 %) an perennialer allergischer Rhinitis erkrankten, während von den 632 entsprechend unbelasteten Studenten nur 24 (3,8 %) perenniale Rhinitis entwickelten. Sowohl für die Inzidenz von Bronchialasthma als auch für die von perennialer Rhinitis war der Unterschied zwischen der belasteten und der unbelasteten Gruppe statistisch signifikant.

Dagegen war die Inzidenz von Heuschnupfen unter den 50 mit Asthma und/oder perennialer Rhinitis vorbelasteten Probanden mit 6 Fällen (12,0 %) während des Beobachtungszeitraumes nicht höher als unter den 656 entsprechend unbelasteten Probanden mit 83 Fällen (12,7 %).

Daß die allergischen Reaktionen auf Pollen- und Hausstauballergene nicht unbedingt unter dem Bilde einer respiratorischen Allergie erscheinen müssen, wurde in neuerer Zeit von mehreren Autoren betont. So beschrieb GRONEMEYER (1977) in seinem Handbucharikel mehrere phänomenologisch typische Schockfragmente, wie Ekzem, Urtikaria, Quincke-Ödem, Migräne, „gelenkrheumatische“ Beschwerden sowie unbestimmte Magen-Darm-Störungen, vorwiegend unter dem Bild einer Enteritis oder Colica mucosa, als Spielarten der allergischen Reaktion auf Pollenantigene. Bereits 1961 hatte SCHUPPLI die entsprechenden Symptome als mögliche klinische Formen der Hausstauballergie dargestellt.

Mit Urtikaria und Quincke-Ödem beschäftigten sich ILLIG (1977) und KIRSTEIN (1978).

Nach ILLIG liegt unter 1460 Fällen der Weltliteratur der mittlere Prozentsatz einer Kombination von Urtikaria mit dem Quincke-Ödem bei 40,8 %. Unter den auslösenden Faktoren für Urtikaria stehe die Arzneimittellallergie mit 15 % der Fälle im Vordergrund. Nahrungsmittel würden in ihrer Bedeutung für die Auslösung der Urtikaria weit überschätzt. Die Urtikaria durch Insektenstichallergie werde zunehmend häufiger beobachtet; und allergische Kontakturtikaria sei zwar selten, aber gesichert. Störungen des Magen-Darm-Kanals würden oft zu Unrecht als Urtikariaursache angeschuldigt, jedoch kämen sie als Hilfsfaktoren in Betracht. Vereinzelt werde von Hirnödemen mit Migräneanfällen oder gastrokopisch nachgewiesener Magenurtikaria berichtet, wobei es sich aber auch um Schwellungen im Sinne eines Quincke-Ödems gehandelt haben kann.

Eine genetische Prädisposition der Urtikaria vom anaphylaktischen Typ ist nach ILLIG möglich. Die Zugehörigkeit zur atopischen Krankheitsgruppe werde jedoch von einigen Autoren in Frage gestellt.

Ähnliches ist über das Quincke-Ödem zu sagen. Nach KIRSTEIN spielen auch hier Medikamente ursächlich die wichtigste Rolle. Daneben kämen Nahrungsmittel und deren Additiva, Inhalations- und Kontaktallergene sowie Insektenstiche als Ursache in Betracht. Die Mitwirkung von Fokal- und Magen-Darm-Infekten sowie psychischer Belastungen sei umstritten. Beim Quincke-Ödem werde die Magensekretion gefördert und infolge einer Erweiterung der Schädelgefäße können stärkere Kopfschmerzen, sogenannte Migräne-Äquivalente, auftreten.

Nach ILLIG liegen in 43 % der Fälle von sporadischem Quincke-Ödem allergische Krankheiten in der Familie vor, so daß auch für dieses Krankheitsbild, wie für Urtikaria, eine allergische Diathese diskutiert wird. Vom sporadischen Quicke-Ödem streng zu trennen ist die ungleich seltenere familiäre, hereditäre Form, die auf dem völligen Fehlen oder der Wirkungslosigkeit eines komplementhemmenden Enzyms, des C-1-Inhibitors, beruht. Diese autosomal dominant vererbte Form spielt zwar für die Erklärung der in der älteren Literatur häufig beschriebenen Stammbäume mit Quincke-Ödem (Übersicht bei SCHADE 1964) eine wichtige Rolle, die sporadische Form ist jedoch weitaus verbreiteter.

SIBBALD UND TURNER-WARWICK (1979) fanden bei ihrer Untersuchung der Asthmapatienten zweier Londoner Krankenhäuser unter 327 extrinsic Asthma-

likern 99 (30,3 %) an Heufieber, 66 (20,2 %) an Neurodermitis und 84 (25,7 %) an beiden Atopieformen zusätzlich erkrankt. Auf Grund dieses Ergebnisses sowie auf Grund der erhöhten familienpathologischen Verhältnisse schlossen die Autoren auf eine genetische und korrelative Zusammengehörigkeit von extrinsic Asthma, Heufieber und Neurodermitis.

HAANTELA ET AL. (1980) untersuchten 708 finnische Jugendliche im Alter von 15 - 17 Jahren auf atopische Erkrankungen. Die anamnestiche Morbidität von allergisch bedingten asthmatoïden Beschwerden lag bei 11,7 %, die von allergischer Rhinitis bei 24,4 % und die von atopischer Dermatitis bei 27,5 %. Dabei trat in 5,1 % eine Kombination aller drei atopischen Manifestationen auf, in 2,5 % die Kombination Asthma-allergische Rhinitis, in 1,4 % Asthma-atopische Dermatitis und in 8,3 % allergische Rhinitis-atopische Dermatitis. Nur 2,7 % waren isoliert an allergisch bedingten asthmatoïden Beschwerden erkrankt, 8,5 % isoliert an allergischer Rhinitis und 12,7 % isoliert an atopischer Dermatitis. Die Mehrzahl der Atopiker hatte also mehr als eine atopische Manifestationsform in der Anamnese.

Ebenso wie beispielsweise bei der Urtikaria, dem Quincke-Ödem, den Nahrungsmittel- und Medikamentenallergien oder der Insektenstichallergie sind auch bei der Kontaktdermatitis die Beziehungen zu den Atopien, insbesondere zur atopischen Dermatitis, heftig umstritten.

Während in der älteren Literatur davon gesprochen wird, daß Atopiker ein erhöhtes Risiko tragen, eine Kontaktallergie vom verzögerten Typ zu erwerben, berichten Veröffentlichungen der letzten zehn Jahre meist über eine gleiche oder verringerte Zahl von positiven Epikutantestreaktionen bei atopischer Dermatitis gegenüber anderen Hauterkrankungen.

RÖSTENBERG (1965) betont, daß bei Neurodermitis eine Kontaktdermatitis relativ häufig ist, die im Sinne einer Pflropfallergie die bestehenden Hautläsionen fördert und unterhält. Die Frage einer De-novo-Entstehung atopischer Hautläsionen durch kontaktallergische Sensibilisierung sei allerdings noch ungeklärt.

Nach CRONIN ET AL. (1970) lag unter 233 Neurodermitikern bei 10 % der Fälle eine irritative Kontaktdermatitis vor, bei 16 % eine allergische und bei 2 % sowohl eine irritative als auch eine allergische Kontaktdermatitis. Nur 72 % der Neurodermitiker waren somit frei von Kontaktallergien.

Beim Vergleich der einschlägigen Literatur finden sich positive Epikutan-

testungen bei 9 - 41 % der Neurodermitispatienten.

Während die sekundäre Rolle der Kontaktallergie bei Neurodermitis unbestritten ist, bleibt von allem die Frage kontrovers, ob die Häufigkeit von epidermalen Kontaktsensibilisierungen bei Atopikern gegenüber Kontrollkollektiven verändert ist.

Die abweichenden Ansichten der verschiedenen Autoren hängen zum Teil von der Art des geprüften Kontaktallergens ab und dürften auch auf unterschiedlichen Interpretationen des Atopiebegriffes sowie unterschiedlich zusammengesetzten Kontrollkollektiven beruhen. Beispielsweise untersuchte MILTEN (1971) 100 Patienten mit Kontaktallergie auf Nickel. Abhängig davon, nach welchen Kriterien er eine Atopie annahm, variierte die Häufigkeit einer Nickelallergie bei Atopie von 57 %, 48 %, 33 % bis 18 %.

EPSTEIN (1965) fand bei 120 Neomycin-Kontaktallergikern in mehr als 50 % der Fälle einen Zusammenhang mit Atopien.

JILLSON ET AL. (1959) sahen sowohl die Empfindlichkeit gegen Neomycin als auch die gegen Ragweed-Öl bei Atopikern deutlich gehäuft.

RUDZKI UND GRZYWA (1975) berichteten über eine im Epikutantest nachweisbare, bevorzugte Sensibilisierung von Neurodermitikern gegenüber Medikamenten, wie Neomycin, Oxytetracyclin, Eucerin oder Lanolin.

Dagegen wurde in der Mehrzahl der neueren Untersuchungen keine höhere Epikutantest-Empfindlichkeit der Neurodermitiker gegen Medikamente festgestellt als bei Vergleichsgruppen (RAJKA 1967, WEREIDE 1970, CRONIN ET AL. 1970, BANDMANN ET AL. 1972, BREIT 1977, ANGELINI UND MENEGHINI 1977, BREIT 1981).

Während BLAYLOCK (1976) eine Empfindlichkeit gegenüber Nickel sogar als phänotypisches Kennzeichen der Atopie bezeichnete und nach BREIT (1981) eine gewisse Erhöhung der Epikutantest-Empfindlichkeit gegen Dichromat bei weiblichen Neurodermitispatienten vorlag, fanden die meisten neueren Untersuchungen bei Neurodermitikern auch keine höhere Epikutantest-Empfindlichkeit gegen Metallsalze als bei Kontrollkollektiven (CRONIN ET AL. 1970, WAHLBERG 1975, ANGELINI UND MENEGHINI 1977, KIEFER 1979).

JONES ET AL. (1973) stellten eine Kontaktsensibilisierung auf Rhus (poison ivy = Giftsumach) nur bei 3 % der Neurodermitispatienten fest, gegenüber 37 % bei gesunden Kontrollpersonen. Die Autoren vermuteten daher sogar eine verminderte epidermale Kontaktsensibilisierung bei Atopikern.

Die widersprüchlichen Resultate der verschiedenen Arbeiten zusammen-

fassend, ist festzuhalten, daß genaue Schlüsse über die Häufigkeit von Kontaktallergien bei Atopikern und die Rangordnung der Ekzematogene zur Zeit noch nicht gezogen werden können.

Seit der Arbeit der International Contact Dermatitis Research Group (CRONIN ET AL. 1970) kann lediglich gesagt werden, daß positive Epikutantestungen bei Neurodermitis eindeutig seltener sind als bei der von vornherein diagnostizierten Kontaktdermatitis und der Dermatitis statica der Unterschenkel, jedoch ebenso häufig wie beim nummulären Ekzem und der Dermatitis seborrhoica.

Die Stellung der Sinusitis im Rahmen allergischer Reaktionen wurde erstmals von LEICHER (1928) angesprochen. Er wies darauf hin, daß eine allergische Rhinitis häufig nicht isoliert bleibt; vielmehr sei sie nicht selten vergesellschaftet mit einer allergischen Sinusitis und, da die Schleimhaut der Nase, der Nasennebenhöhlen und der Bronchien zu einem Funktionssystem gehöre, auch mit einer allergischen Sinubronchitis oder einem Asthma bronchiale.

RUDOLPH (1944) fand unter der Diagnose akuter Erkältungen oft leichte allergische Reaktionen der oberen Luftwege und atypische Fälle von Heufieber. Er betonte, daß derartige rezidivierende Reaktionen zu chronischer Sinusitis führen können.

Heute geht man davon aus, daß allergische Systemreaktionen der Schleimhaut des Respirationstraktes keine Seltenheit sind, wobei allerdings die Zusammenhänge, Rückkopplungseffekte und zusätzlichen Einflüsse anderer, nicht-allergischer Faktoren noch nicht restlos geklärt sind.

Sicherlich gibt es eine echte allergische Schleimhautreaktion der Nasennebenhöhlen, insbesondere der Kieferhöhlen und der Siebbeinzellen, die sich zunächst in einer ödematösen oder polypösen Schleimhautschwellung äußert und auf die sich dann leicht eine Infektion aufpropft (KLEY 1978). Im weiteren Verlauf kann es bei entsprechender Disposition auch zu einer mehr oder weniger starken Polyposis der Nasennebenhöhlen und der Nasenhöhle kommen.

Die Sinusitis kann im Rahmen des allergischen Geschehens nach KLEY dieselbe Rolle spielen wie die Rhinitis. Beispielsweise kann eine Sinusitis primär entzündlicher Genese ebenso wie eine chronische Rhinitis über die Schrittmacherfunktion von aufgepropften Infekten die Manifestation einer Allergie begünstigen. Dieser Mechanismus der Infektallergie kann schon im Kindesalter ausgelöst werden, unter anderem wenn adenoide Vegetationen

die physiologischen Verhältnisse in der Nase stören und dadurch eine Sinusitis entsteht und unterhalten wird.

Die engen Zusammenhänge zwischen den Schleimhäuten der oberen und der unteren Luftwege machen verständlich, daß beispielsweise Asthma bronchiale nicht nur als Begleiterscheinung einer allergischen Rhinitis beobachtet wird, sondern auch ursächlich eine Folge sekundär infizierter allergischer Sinusitis sein kann oder, wenn auch seltener, bei nicht allergisch bedingter Nasennebenhöhlenentzündung auftritt (KLEY).

Daß Asthmakranke, die gleichzeitig Heuschnupfen haben, häufig auch an einer allergischen Sinusitis leiden, beobachtete erstmals LEICHER.

Nach RUDIGER (1974) wird in der Literatur eine Beteiligung der Nasennebenhöhlen bei 25 % - 50 % der Fälle von allergisch bedingtem Asthma angegeben. Bei kritischer Diagnosestellung dürfte der Prozentsatz aber niedriger liegen und dem von HANSEN mit etwa 20 % angegebenen nahekommen.

Abschließend sei noch kurz angesprochen, daß bronchitische und asthmatoide Beschwerden dem eigentlichen Asthma häufig voran- oder parallelverlaufen und daß eine Triggerfunktion für die Allergieentstehung durch Infekte, insbesondere Virusinfekte, hierbei eine wichtige Rolle spielt. Diese Phänomene sind klinisch geläufig, vielfach belegt und auf eine detaillierte Darstellung kann daher hier verzichtet werden.

Es sei lediglich hervorgehoben, daß auch die akute Bronchiolitis der frühen Kindheit, meist des ersten Lebenshalbjahres, die Entwicklung von späteren allergisch-bronchitischen Beschwerden und eines echten Bronchialasthmas wesentlich fördert (WITTIG UND GLASER 1959, EISEN UND BACAL 1963, SIMON UND JORDAN 1967, ZWEIMAN ET AL. 1971, ROONEY UND WILLIAMS 1971), daß die akute Bronchiolitis auch das Risiko von späterer allergischer Rhinitis und Pollinose erhöht (WITTIG UND GLASER) und daß sich aus der Bronchiolitis eine respiratorische Allergie besonders bei den Kindern entwickelt, die zusätzlich andere allergische Manifestationen aufweisen, wie Neurodermitis, Medikamenten- oder Nahrungsmittelallergie (SIMON UND JORDAN, ZWEIMAN ET AL., ROONEY UND WILLIAMS).

Die prognostische Abhängigkeit des kindlichen Asthmas von der Korrelation mit Neurodermitis und positivem Scratch-Test auf Eiweiß (BUFFUM 1963, BUFFUM UND SETTIPANE 1966) sowie von der Korrelation mit Pollinose (WILLIAMS UND MC NICOL 1969) ist ebenfalls gut belegt.

1.3.2.3. Zur Alters- und Geschlechtsabhängigkeit

Bereits COOKE UND VAN DER VEER (1916) sowie SPAIN UND COOKE (1924), deren genetische Studien in einem vorangehenden Kapitel dargestellt wurden, hatten auf einen Zusammenhang zwischen Manifestationsalter der Allergie und familiären Belastung hingewiesen, da sie unter den Frühmanifestierenden den größten Anteil aller familiär einseitig und doppelseitig Belasteten fanden. So berichteten SPAIN UND COOKE, daß 89 % der Asthmatiker mit bilateraler Belastung und 31 % derer mit unilateraler Belastung allergische Symptome während des ersten Lebensjahrzehnts entwickelten. Von diesen Arbeiten leiteten WIENER, ZIEVE UND FRIES (1936) ihre Annahme ab, daß von der Pubertät manifestierende Allergiker häufiger familiär belastet seien als später manifestierende. Ihr zur Erklärung dieses Phänomens entwickeltes Modell eines intermediären Erbganges der Allergie wurde jedoch später widerlegt, wie ebenfalls in einem vorangehenden Kapitel erörtert.

BRAY (1930) beobachtete bei seinem Material von 200 nicht ausgewählten Asthmakindern und deren 4152 Verwandten, daß zwei Manifestationsmaxima der Allergie auftraten, das erste in der ersten, das zweite in der dritten Dekade. Von den Kindern, die vor dem 12. Lebensjahr an Bronchialasthma erkrankten, war mehr als die Hälfte bereits nach dem 3. Lebensjahr erkrankt. Bei den Kindern männlichen Geschlechts sah BRAY Asthma bronchiale deutlich häufiger als bei denen weiblichen Geschlechts, und zwar im Verhältnis 2 : 1.

Während für eine der markantesten Allergosen, das Heufieber, von den meisten älteren Autoren nach VON PFAUNDLER (1940) angenommen wurde, daß das männliche Geschlecht weit häufiger betroffen sei als das weibliche, fand REHSTEINER (1926) bei seiner Umfrage unter 12 600 Landbewohnern Männer und Frauen in gleichem Maße von Heuschnupfen betroffen.

VON PFAUNDLER wies jedoch darauf hin, daß sich die Aussage REHSTEINERS, entsprechend der Zusammensetzung seines Materials, nur auf höhere Altersgruppen beziehen könne. Er postulierte ein Überwiegen des männlichen Geschlechtes fast in der ganzen Pathologie des frühen Kindesalters, was in neueren Untersuchungen, beispielsweise von ZIMMERMANN (1981), bestätigt wurde, und sah sowohl beim Heuschnupfen als auch beim Bronchialasthma und beim konstitutionellen Kindereczem Kraken weitaus häufiger erkrankt als Mädchen.

Die auf Veranlassung VON PFAUNDLERS durchgeführte Studie von BONELL (1935) belegte die Androtropie (= Knabenwendigkeit) von Kindereczem und Heuschnupfen im frühen Kindesalter.

BAAGOE (1931) sah von 150 Asthmafällen, die von dem 5. Lebensjahr einsetzten, 90 bei männlichen und 60 bei weiblichen Kindern, während jenseits dieser Altersperiode die Geschlechter gleich häufig erkrankten. VON PFAUNDLER nannte dieses Phänomen der altersabhängigen Geschlechtsrelation vieler Erkrankungen Poikilotropie (= Wechselwendigkeit) und stellte es auch im Rahmen der allergischen Diathese als gegebene Tatsache fest. Daß die Migräne bevorzugt das weibliche Geschlecht betrifft, ist seit langem bekannt und wurde auch von HANHART (1936) beobachtet.

Zahlreiche Arbeiten belegen diese Geschlechtsbevorzugung. Beispielsweise waren nach MATZDORFF (1940) von 785 Migränapatienten 74 % Frauen, nach WALKER (1959) von 281 78,6 %.

EDGREN (1943) fand bei seiner korrelationsstatistischen Untersuchung von 331 ehemaligen Ekzempatienten das konstitutionelle Ekzem der frühen Kindheit beim männlichen Geschlecht häufiger als beim weiblichen und bestätigte damit die Ergebnisse von MORO UND KULB (1910), BAMBER (1931), SMITH ET AL. (1931), NELSON (1933), BACAL (1938) und TACHAU (1939), die ebenfalls eine erhöhte Morbidität der Knaben an frühkindlichen Neurodermitismanifestationen beobachtet hatten.

Unter den 1961 Personen seiner randomisierten korrelationsstatistischen Studie waren nach CATSCH (1943) Männer und Frauen etwa gleich häufig von Ekzemen betroffen (9,5 % : 8,1 %), während eine deutliche Prädisposition des weiblichen Geschlechts bei Bronchialasthma (1,4 % : 0,8 %), Urtikaria (10,6 % : 6,0 %) und besonders Migräne (12,5 % : 2,1 %) bestand.

FLENSBORG (1945) untersuchte 298 asthmatische Kinder und stellte einen Gipfel des Erkrankungsbeginns um die Wende des ersten Lebensjahres fest. 50 der Kinder, davon 35 Knaben und 15 Mädchen, erkrankten zu diesem Zeitpunkt. Auch bei späterer Manifestation im Kindesalter war das männliche Geschlecht signifikant häufiger betroffen als das weibliche.

1955 gab FLENSBORG nach einem Überblick über 853 kindliche Asthmafälle ein Geschlechtsverhältnis von Knaben zu Mädchen wie 2 : 1 an, wie es auch schon BRAY und BAAGOE festgestellt hatten.

JENSEN (1955) fand unter 600 Asthmakindern ein Geschlechtsverhältnis von männlichen zu weiblichen wie 62 % : 38 % und damit einen ähnlichen Wert wie FLENSBORG.

HODEK UND CAPURKOVA (1961) sahen unter 140 tschechischen Asthmakindern im Alter von 2 - 15 Jahren 86 Knaben (61,4 %) und 54 Mädchen (38,6 %), WEDLER (1969,1) unter 229 deutschen Asthmakindern im Alter von 0 - 15 Jahren 154 Knaben (67,3 %) und 75 Mädchen (32,7 %). WEDLER bestätigte zudem den von FLENSBURG festgestellten Gipfel von Ersterkrankungen um die Wende des ersten Lebensjahres bei einem bis zur Pubertät zu verfolgenden kontinuierlichen und besonders am Ende des Vorschulalters deutlichen Abfall an Ersterkrankungsfällen.

Nach ERIKSSON-LIHR (1955) lag bei 27 999 untersuchten finnischen Schulkindern im Alter von 7 - 14 Jahren die Asthamorbidität bei den Knaben bei 0,4 %, bei den Mädchen dagegen nur bei 0,3 %. 1958 wies ERIKSSON-LIHR darauf hin, daß sowohl das Asthma als auch das endogene Ekzem bei Jungen in einem früheren Alter beginnt als bei Mädchen und daß erst in höherem Alter kein Unterschied in der Morbiditätsrate der Geschlechter besteht. MILNE (1969) fand in Neuseeland unter 952 untersuchten Schulkindern im Alter von 11 - 13 Jahren eine Asthmaprävalenz von 9,2 % bei den Knaben und von nur 4,9 % bei den Mädchen.

SMITH, der in mehreren Studien (1956, 1961, 1971, 1975) Tausende von britischen Schulkindern auf Bronchialasthma untersuchte, gab eine Prädisilektion des männlichen Geschlechts bei kleineren Kindern im Verhältnis 3 : 1 an, während er für Erwachsene ein Erkrankungsverhältnis von 1 : 1 annahm. Nach VARONIER (1970) war unter 80 asthmatischen Genfer Schulkindern eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts sogar im Verhältnis 4 : 1 gegeben. Eine gründliche Analyse des Manifestationsalters von Asthma bronchiale nahm SCHWARTZ (1952) bei 191 unausgelesenen Asthmapatienten der Universitätsklinik Kopenhagen und deren Verwandten vor.

Sowohl bei den 191 Asthmapatienten der Gesamtgruppe und den Teilgruppen der 74 „allergischen“, bzw. der 117 „nicht-allergischen“, Asthmatiker als auch bei den 106 Verwandten mit bekanntem Zeitpunkt des Asthmabeginns war die Manifestation im ersten Dezennium, dabei besonders in den ersten 5 Lebensjahren, weitaus am häufigsten.

Daneben beobachtete SCHWARTZ, wie schon BRAY (1930), einen zweiten, kleineren Manifestationsgipfel im dritten Dezennium.

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit vom Manifestationsalter stellte er fest, daß bei Männern das Asthma gewöhnlich vor der Pubertät beginnt und die Inzidenz danach gleichmäßig abnimmt, während bei Frauen das Asthma in der Regel später einsetzt und das Inzidenzmaximum

zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr liegt. Auch dieses Ergebnis war in allen vier analysierten Gruppen übereinstimmend.

Das Durchschnittsalter der weiblichen Asthmapatienten fand SCHWARTZ folgerichtig erhöht gegenüber dem der männlichen Asthmatiker.

Beim geschlechtsbezogenen Vergleich der Morbiditätsraten von allergischen Erkrankungen unter den 1634 Verwandten der 191 Asthmatiker fanden sich unter den 857 weiblichen Verwandten 94 Fälle von Urtikaria (10,9 %), 67 von vasomotorischer Rhinitis (7,82 %), 65 von Migräne (7,6 %), 28 von Quincke-Ödem (3,3 %), 60 von Asthma (7,0 %), 50 von Ekzem (5,8 %) und 6 von Heufieber (0,7 %) gegenüber 40 Fällen von Urtikaria (5,15 %), 35 von vasomotorischer Rhinitis (4,51 %), 20 von Migräne (2,5 %), 9 von Quincke-Ödem (1,2 %), 48 von Asthma (6,19 %), 40 von Ekzem (5,15 %) und 8 von Heufieber (1,0 %) unter den 777 männlichen Verwandten.

Damit kamen Urtikaria, vasomotorische Rhinitis, Migräne und Quincke-Ödem unter Frauen deutlich häufiger vor als unter Männern, während die Prädisposition des weiblichen Geschlechts bei Asthma und Ekzem gering war und lediglich bei Heufieber das männliche Geschlecht bevorzugt erkrankte. Nach KALLIOLA ET AL. (1956) betrug bei einem natürlich gemischten Material von 2416 Eltern von Volksschülern in Südwestfinnland die Verbreitung allergischer Krankheiten 9,7 %. Die Frauen waren dabei mit 12,3 % stärker befallen als die Männer mit 7,1 %.

Bei 378 erwachsenen Asthmapatienten fand BERGMAN (1957) sogar ein Geschlechtsverhältnis von Frauen zu Männern wie 2 : 1.

WILLIAMS (1958) beschäftigte sich mit dem Manifestationsalter von 615 Heuschnupfenfällen aus Cardiff, von denen 209 (34 %) auch Asthma auf Pollen entwickelten.

Er stellte fest, daß sich Heuschnupfen relativ selten vor dem 5. Lebensjahr manifestiert, daß der Gipfel des Erkrankungsbeginns bei männlichen Individuen zwischen dem 5. und dem 25., dabei besonders zwischen dem 5. und dem 15. Lebensjahr liegt, bei weiblichen Individuen dagegen zwischen dem 5. und dem 30. Lebensjahr. Bei frühem Erkrankungsbeginn überwiegt das männliche Geschlecht das weibliche im Verhältnis 2 : 1, dann gleicht sich dieses Verhältnis aus und verkehrt sich bei spätem Krankheitsbeginn in ein Verhältnis von 1 : 2.

Von den insgesamt 615 Heuschnupfenpatienten waren 320 Männer (56,9 %) und 295 Frauen (43,1 %), dagegen waren unter den 209 Pollenasthmatikern dieser Gruppe 102 Männer (48,8 %) und 107 Frauen (51,2 %).

In einem anderen Teil seiner Studie verglich WILLIAMS das Manifestationsalter der 209 Pollenasthmatiker mit dem von 487 unausgelesenen Asthmatikern aus Cardiff. In dieser Vergleichsgruppe waren 50 % der Männer und 28 % der Frauen vor dem 5. Lebensjahr an Asthma erkrankt, von den Pollenasthmatikern dagegen nur 7 %.

Der Häufigkeitsgipfel für den Manifestationsbeginn lag für das unausgelesene Material vor dem 5. Lebensjahr, für die Pollenasthmatiker jedoch dahinter, was den Autor zu der These veranlaßte, die Mehrzahl der frühen Asthmafälle sei auf infektiöse und psychologische Faktoren zurückzuführen. Unter den unausgelesenen Asthmatikern war besonders beim männlichen Geschlecht der frühe Krankheitsbeginn auffallend. Nur 18 % der männlichen Individuen dieser Gruppe entwickelten Asthma nach dem 25. Lebensjahr, von den weiblichen Individuen dieser Gruppe dagegen 43 %.

Auch unter den Pollenasthmatikern manifestierten Männer früher als Frauen. Bis zur Pubertät überwog hier der Anteil von Erkrankten männlichen Geschlechts, danach kehrte sich die Geschlechtsrelation um.

SERAFINI UND DI NARDO (1958) untersuchten die Mortalität an Asthma bronchiale in Italien in den Jahren 1951 - 1954 und stellten fest, daß dabei der Anteil der Männer (58,3 % - 60,3 %) höher war als der der Frauen (41,7 % - 39,7 %).

Unter 7886 wegen Allergien hospitalisierten Personen fanden sie 3298 Männer (41,8 %) und nur 2809 Frauen (35,62 %) wegen Asthma bronchiale, 281 Männer (3,5 %) und 228 Frauen (3 %) wegen allergischem Ekzem, 94 Männer (1,2 %) und 83 Frauen (1,05 %) wegen Quincke-Ödem, 29 Männer (0,36 %) und 36 Frauen (0,45 %) wegen Pollinosis sowie 225 Männer (2,85 %) und 228 Frauen (3 %) wegen Urtikaria. Damit war in ihrem Material eine Prädisposition des männlichen Geschlechts für Bronchialasthma erkennbar, während für die übrigen allergischen Erkrankungen keine deutliche Geschlechtsabhängigkeit vorlag.

VAN ARSDEL UND POTULSKY führten 1959 eine Erhebung bei 4110 Studenten und 1708 Studentinnen in Washington durch. Von den insgesamt 5818 Personen litten 971 (16,7 %) an Bronchialasthma und/oder Heufieber. Bei den Studenten war die Erkrankungshäufigkeit an respiratorischen Atopien mit 15,8 % niedriger als bei den Studentinnen mit 18,9 %.

ALBRECHT (1960) nahm an Hand seines Materials von Respirationsatopikern eine Gegenüberstellung der Verteilung des Manifestationsalters von Primärfällen und Sekundärfällen der Parentalgeneration vor und zeigte,

daß sich bei alleiniger Verwendung der Primärfälle eine deutliche Selektion zugunsten von Frühmanifestationen ergab.

Dieser Selektionseffekt im Sinne einer scheinbaren Häufung von frühmanifestierenden Fällen war sowohl bei isoliertem Bronchialasthma und isolierter allergischer Rhinitis nachweisbar als auch bei der Kombination beider Erkrankungen.

Bei alleiniger Betrachtung der von jedem Auswahlseffekt freien Sekundärfälle der Parentalgeneration fand ALBRECHT für 68 Asthmafälle, wie schon BRAY (1930) und SCHWARTZ (1952), einen zweigipfligen Verlauf der Manifestationsalterskurve mit den Maxima im ersten und dritten Dezennium. Was die Verteilung des Manifestationsalters bei jugendlichen Asthmatikern bis zum 12. Lebensjahr betrifft, sah er von diesen Kindern mehr als die Hälfte bereits nach dem 3. Lebensjahr erkrankt, womit die Ergebnisse von BRAY und anderen Autoren bestätigt wurden.

Die 86 Sekundärfälle mit allergischer Rhinitis manifestierten nur selten im ersten und am häufigsten im zweiten Dezennium, so daß parallel zur Abnahme der Asthmanifestation beim älteren Kinde die Manifestation der atopischen Rhinitis zunahm.

Für die Gesamtheit von atopischen Sekundärfällen resultierte daher wie für die 145 kombinierten Asthma-Rhinitis-Sekundärfälle ein gleichförmiger Kurvenverlauf ohne Manifestationsmaxima.

Weiter versuchte der Autor, zu zeigen, daß der Zusammenhang zwischen Manifestationsalter und familiärer Belastung, wie er in den Arbeiten von COOKE UND VAN DER VEER (1916), SPAIN UND COOKE (1924) sowie WIENER ET AL. (1936) beschrieben wurde, wahrscheinlich auf der unterschiedlichen Untersuchungsqualität bei früh- und spätmanifestierenden Atopikern beruhe.

Während im Gesamtmaterial von den 163 familiär belasteten Fällen 133 vor und 30 nach dem 16. Lebensjahr manifestierten, erkrankten hier von den 80 familiär unbelasteten Fällen nur 50 vor, aber 30 nach dem 16. Lebensjahr, so daß sich unter den Frühmanifestierenden tatsächlich statistisch signifikant mehr Probanden mit faßbarer familiärer Belastung fanden.

Nach Ausschluß der methodisch ungenügend untersuchten Sippen manifestierten dagegen von den 64 familiär belasteten Fällen nur noch 48 vor und 16 nach dem 16. Lebensjahr sowie von den 164 familiär unbelasteten Fällen 123 vor und 23 nach diesem Zeitpunkt.

Damit war in dem bereinigten Material zwar noch ein Trend zur Frühmanifestation bei familiärer Belastung erkennbar, jedoch war der Unterschied

in bezug auf die familiäre Belastung zwischen früh- und spätmanifestierenden Atopikern nicht mehr statistisch signifikant.

ALBRECHT zog den Schluß, daß unter den vor der Pubertät manifestierenden Atopikern familiär Belastete nicht häufiger vorkommen als familiär Unbelastete, daß aber in einem untersuchungsmäßig inhomogenen Gesamtmaterial relativ mehr unbelastete Spät- als Frühmanifestierende zu finden sind, weil bei späterer Manifestation die familienpathologische Untersuchungsmöglichkeit und der Erfassungsgrad rasch abnehmen.

In den Familien spätmanifestierender Atopiker ist nämlich oft schon ein erheblicher Teil der Parentalgeneration, teilweise sogar der Geschwister, verstorben, so daß in bezug auf die familiäre Belastung das Ausgangsmaterial einer methodisch bedingten Selektion zuungunsten der belasteten Spätmanifestanten unterworfen ist.

Bei der Analyse des Geschlechtsverhältnisses waren unter den 321 Fällen der Filialgeneration von 163 Asthmatikern 109 (67 %) männlich und 54 (33 %) weiblich, von 71 Rhinitikern 41 (58 %) männlich und 30 (42 %) weiblich sowie von 87 kombinierten Fällen 60 (69 %) männlich und 27 (31 %) weiblich. Unter den 262 Fällen der Parentalgenerationen P_1 und P_2 waren von 104 Asthmatikern 69 (66 %) männlich und 35 (34 %) weiblich, von 128 Rhinitikern 67 (52 %) männlich und 61 (48 %) weiblich sowie von 30 kombinierten Fällen 17 (57 %) männlich und 13 (43 %) weiblich.

Damit war zwar in der Filialgeneration, bei der auch die Primärfälle mitgewertet wurden, eine Prädisposition des männlichen Geschlechts für alle Formen respiratorischer Atopie statistisch nachweisbar; in dem unselektierten Material der Parentalgenerationen war dagegen ein Überwiegen des männlichen Geschlechts nur für das Bronchialasthma signifikant.

Die Geschlechtsbevorzugung der Männer in der Filialgeneration für atopische Rhinitis faßte ALBRECHT daher als Selektionseffekt auf und lehnte für diese Erkrankung eine Geschlechtsbetonung ab.

Bei der Analyse des Geschlechtsverhältnisses von Asthmatikern in Abhängigkeit vom Manifestationsalter waren in der Filialgeneration von den 121 von dem 16. Lebensjahr erkrankten Asthmatikern 86 (71 %) männlich und 35 (29 %) weiblich, von den 33 später erkrankten 19 (58 %) männlich und 14 (42 %) weiblich. Ähnlich lagen die Verhältnisse in den Parentalgenerationen P_1 und P_2 . Hier waren von den 13 von dem 16. Lebensjahr erkrankten Asthmatikern 10 (77 %) männlich und 3 (23 %) weiblich, von den 37 später erkrankten 26 (70 %) männlich und 11 (30 %) weiblich.

Damit war sowohl in der Filial- als auch in der Parentalgeneration unter den Frühmanifestierenden gegenüber den Spätmanifestierenden eine gewisse Erhöhung des männlichen Anteils feststellbar, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

Beim konstitutionellen Kindereczem konnte die Filialgeneration zur Bestimmung des Geschlechtsverhältnisses als repräsentativ angesehen werden, da die Geschwisterschaften in bezug auf diese atopische Frühmanifestation keinem Selektionseffekt unterlagen. Es wurden unter 98 Fällen 74 (76 %) männliche und 24 (24 %) weibliche gezählt. Die Prädilektion des männlichen Geschlechts war damit beim konstitutionellen Kindereczem, wie beim Bronchialasthma, statistisch hoch signifikant.

SCHNYDER (1960) bestätigte das Ergebnis von ALBRECHT hinsichtlich einer Negation der Beziehungen zwischen Manifestationsalter und familiärer Belastung.

In seinem methodisch unbereinigten Gesamtmaterial von 361 Atopikern sah er von 145 familiär belasteten Fällen 102 vor und 43 nach dem 16. Lebensjahr erkrankt, von den 216 sporadischen Fällen 167 vor und 49 nach diesem Zeitpunkt. In dem methodisch bereinigten Material von 132 Fällen mit vollständig untersuchten F_1 - und P_1 -Generationen waren von den 93 familiären Fällen 81 vor und 12 nach der Pubertät erkrankt, von den 39 solitären Fällen 37 vor und 2 nach der Pubertät.

Damit wichen die vor und nach dem 16. Lebensjahr manifestierenden Atopiker in bezug auf ihre familiäre Belastung nur zufällig voneinander ab. Weder im methodisch unbereinigten noch im methodisch bereinigten Material war ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Erstmanifestation und familiärer phänotypischer Belastung nachweisbar.

Bei der Prüfung der Geschlechtsverhältnisse unter den Primär- und Sekundärfällen von 361 Atopikerfamilien waren von 299 Asthmatikern 208 (70 %) männlich und 91 (30 %) weiblich, von 130 Fällen mit der Kombination Asthma-Rhinitis 85 (65 %) männlich und 45 (35 %) weiblich, von 56 Fällen mit isoliertem Kindereczem 37 (66 %) männlich und 19 (34 %) weiblich sowie von 184 Neurodermitikern 65 (35 %) männlich und 119 (65 %) weiblich. Für alle diese atopischen Erkrankungen war die Prädilektion eines Geschlechts statistisch signifikant, während sich bei den 209 Fällen von Rhinitis allergica mit 111 (53 %) männlichen und 98 (47 %) weiblichen Fällen sowie bei den 48 Fällen von Rhinitis vasomotorica mit 30 (63 %) männlichen und 18 (37 %) weiblichen Fällen lediglich ein Trend zugunsten

des männlichen Geschlechts, jedoch keine statistische Signifikanz nachweisen ließ.

SCIMYDER faßte zusammen, daß Asthma bronchiale und asthmatoide Bronchitis beim männlichen Geschlecht im Verhältnis 2 : 1 häufiger vorkommen als bei Frauen, daß auch bei den Asthma-Rhinitis-Fällen das männliche Geschlecht im Verhältnis 2 : 1 überwiegt, das dagegen die Neurodermitis das weibliche Geschlecht im Verhältnis 2 : 1 bevorzugt, daß Knaben gegenüber Mädchen durch das konstitutionelle Kindereczem im Verhältnis 2 : 1 häufiger belastet sind und daß sich die verschiedenen Formen der atopischen Rhinitis etwa gleich auf beide Geschlechter verteilen.

Bei Kombination von männlich mit weiblich geschlechtsbetonten Atopien gleichen sich nach SCIMYDER die Geschlechtsunterschiede aus.

SCHNYDER UND BORELLI (1962) machten in ihrem Handbucharartikel Angaben über das Manifestationsalter von 170 eigenen Neurodermitisfällen, wobei die im Laufe der beiden ersten Lebensjahre spontan abgeheilten Fälle (Verlaufsform I) nicht mitgewertet wurden. 60 % der Fälle manifestierten sich bis zur Pubertät, 25 % in der Periode der Geschlechtsreife und nur 15 % erst nach dem 20. Lebensjahr.

Nach KORTING (1959) manifestierten sich von 509 Neurodermitisfällen 32,2 % im ersten Lebensjahr, insgesamt 68,3 % bis zum 12. Lebensjahr, 5,1 % in der Pubertät und 26,6 % im generationsfähigen Alter oder später.

EICHENBERGER (1963) sah von 204 Neurodermitisfällen 53 % bis zum 11. Lebensjahr manifestiert.

Im Gegensatz zu diesen Befunden waren nach NEXPAND (1948) von 100 Neurodermitikern 42 schon im ersten Lebensjahr, insgesamt 80 bis zum 5. Lebensjahr und insgesamt 96 bis zur Pubertät erkrankt, nach HELLERSTRÖM UND LIDMAN (1956) von 301 Neurodermitikern 196 (65 %) schon im ersten Lebensjahr, insgesamt 268 (86,5 %) bis zum 5. Lebensjahr und insgesamt 287 (92,5 %) bis zur Pubertät.

Der bei den nordischen Autoren auffallend hohe Anteil von von der Pubertät manifestierenden Neurodermitikern erklärt sich nach SCHNYDER UND BORELLI daher, daß diese Autoren auch Fälle von konstitutionellem Kindereczem mitverwerteten, von denen man zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht wußte, ob sie vor dem Ende des 2. Lebensjahres spontan abheilten. Die Häufigkeit von Milchschorf in der Anamnese von Neurodermitikern wurde von CRAPS (1960) mit 70 %, von EICHENBERGER mit 62,3 % angegeben.

Schließt man das konstitutionelle Kindereczem im frühen Kindesalter aus,

bei dem, wie bereits erwähnt, die Knaben deutlich überwiegen, so erkrankten nach GOODMAN UND BLURR (1937), KORTING (1954, 1959) sowie SOMMER (1959) Knaben und Mädchen etwa gleich häufig an Neurodermitis.

Nach SEDLIS (1965) sind im Säuglings- und Kleinkindalter die männlichen Neurodermitiker überrepräsentiert, während unter älteren Kindern und Erwachsenen sich das Geschlechtsverhältnis umkehrt.

Dieses Phänomen entspricht der von VON PFAUNDLER (1940) postulierten Poikilotropie der Allergien.

KOCHIS (1951) fand unter 221 Neurodermitikern 123 (56 %) Frauen und 98 (44 %) Männer, EICHENBERGER (1963) unter 204 Neurodermitikern 112 (55,4 %) Frauen und 92 (44,6 %) Männer und PÜRSCHEL (1975) unter 1080 Neurodermitikern 608 (56 %) Frauen und 472 (44 %) Männer.

Ein leichtes bis deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts stellten auch DE LA REGUERA ET AL. (1971), REICHENBERGER UND KRUSE (1972) sowie, wie bereits erwähnt, SCHNYDER (1960) fest.

Dagegen fanden HELLERSTRÖM UND LIDMAN (1956), KORTING (1959) und WÜTHRICH (1975) keine Geschlechterbetonung bei Neurodermitis und ODDOZE (1958) und CRAPS (1960) sogar eine Prädisposition des männlichen Geschlechts.

SCHNYDER (1961) sowie SCHNYDER UND BURELLI (1962) betonten, daß die Häufigkeit der Kombination von Neurodermitis mit respiratorischen Atopien weitgehend vom Untersuchungsalter der Neurodermitiker abhängt, da die Respirationsatopie durchschnittlich später erscheint als die atopische Hautmanifestation.

Daß jedoch auch schon im Kindesalter eine Neurodermitis häufig mit allergischen Erkrankungen des Respirationstraktes kombiniert ist, zeigten schon RATNER ET AL. (1951), die von einem „allergic dermal-respiratory syndrome in children“ sprachen, da 59 % der Kinder nach einem Ekzem Respirationsatopien entwickelten.

Ihr Befund wurde mehrfach bestätigt, beispielsweise von HALPERN (1966), der sogar bei 53 % - 73 % der Ekzemkinder eine Asthmaentwicklung fand, und von WÜTHRICH (1975), der bei 42 Neurodermitikern im Kindesalter in 23 Fällen (55 %) eine zusätzliche Respirationsatopie feststellte.

PASTERNAK UND SEDLIS (1965) untersuchten an einem Material von 498 Kindern mit konstitutionellem Ekzem den Zusammenhang zwischen dem Alter des Kindes bei Ekzemanifestation und der Entwicklung von späterem Bronchialasthma. Dabei wurde deutlich, daß von den 256 Fällen mit Ekzem vor dem dritten Monat und von den 164 Fällen mit Ekzembeginn zwischen dem 3. und

6. Monat ein deutlich höherer Anteil (45 %) bis zum 5. Lebensjahr Bronchialasthma entwickelte als von den 78 Kindern mit Ekzembeginn nach dem 6. Monat (30 %).

Außerdem zeigte sich, daß die Kinder aus der frühmanifestierenden Ekzemgruppe auch am frühesten Asthma entwickelten, die Kinder aus der spätmanifestierenden Ekzemgruppe am spätesten und daß die Kinder mit Ekzembeginn zwischen dem 3. und 6. Monat auch hinsichtlich des Manifestationsbeginns von Asthma eine Mittelstellung einnahmen.

Daß die Mehrzahl der Fälle von atopischer Dermatitis in sehr frühem Alter, gewöhnlich im ersten Lebensjahr, beginnt, bestätigten VOORHORST ET AL. (1963) an einem Material von 199 Neurodermitisfällen, von denen 93 (46,7 %) irgendeine Form von chronischer Respirationsatopie entwickelten. Nach Teilung des Materials in Patienten unter 4 Jahre und solche über 4 Jahre ergab sich, wie im vorangehenden Kapitel erwähnt, eine Beziehung zwischen dem Schweregrad des Hautbefundes und einer Zunahme der respiratorischen Beschwerden für die ältere Gruppe, während bei den Neurodermitikern unter 4 Jahren keine Abhängigkeit der respiratorischen Symptome vom Hautbefund vorlag.

Bei den Neurodermitikern überwog das männliche Geschlecht, wobei allerdings die große Zahl sehr junger Patienten zu berücksichtigen ist; und auch das Vorkommen von Respirationsatopien war bei den männlichen Neurodermitikern häufiger (47,4 %) als bei den weiblichen (42,7 %).

Für 156 jugendliche Asthmatiker unter 20 Jahren gaben VOORHORST ET AL. einen Asthmabeginn vor dem 4. Lebensjahr bei 84 Fällen (53,8 %) und zwischen dem 4. und 8. Lebensjahr bei 37 Fällen (23,7 %) an.

Einen sehr frühen Asthmabeginn fanden auch BONO UND LEVITT (1964) an ihrem Material von 62 Asthmakindern (14,1 %) unter 439 hospitalisierten Kindern im Alter von 10 - 14 Jahren.

23 % der asthmatischen Kinder hatten ihren ersten Asthmaanfall im 1. Lebensjahr. Von diesem Maximum des Asthmabeginns innerhalb des 1. Lebensjahres nahm die Manifestationshäufigkeit bis zu einem Minimum im Alter von 7 - 8 Jahren ab. Dann folgte wieder eine stetige Zunahme der Manifestationshäufigkeit.

Die Autoren betonten besonders den hohen Prozentsatz von asthmatischen Kindern mit Manifestation innerhalb des ersten Lebensjahres und errechneten einen höheren Asthmateranteil unter ihren männlichen Patienten (19,2 %) als unter den weiblichen (9,9 %).

Das gefundene Geschlechtsverhältnis von etwa 2 : 1 zugunsten der Knaben entspricht auch den Angaben von SMITH UND KNOWLER (1965), die bei ihrer großen Studie über Respirationsatopien im ländlichen Iowa 117 männliche und nur 68 weibliche Asthmatiker mit Manifestation vor dem 10. Lebensjahr fanden.

In dieser Untersuchung überwogen auch unter den von dem 10. Lebensjahr manifestierenden allergischen Rhinitikern die Knaben mit 79 Fällen gegenüber den Mädchen mit 52 Fällen.

Besonders bemerkenswert an dieser Arbeit ist die festgestellte Abhängigkeit des Manifestationsalters von der familiären Belastung.

Wie bereits in einem vorangehenden Kapitel erwähnt, waren in familiär belasteten Familien 16 % der Mädchen und 28 % der Knaben vor dem 20. Lebensjahr an allergischer Rhinitis oder Asthma erkrankt, in familiär unbelasteten Familien dagegen nur 0,8 % der Mädchen und 1,5 % der Knaben. Bei Manifestationsbeginn im Erwachsenenalter war der Unterschied zwischen belasteten Familien mit 12 % erkrankten Frauen sowie 10 % erkrankten Männern und unbelasteten Familien mit 6 % erkrankten Frauen sowie 5 % erkrankten Männern deutlich geringer als bei der Gruppe mit frühem Krankheitsbeginn. Unter 1125 auslesefrei gewonnenen allergischen Klinikspatienten waren sogar 87 % der Kinder, die vor dem 10. Lebensjahr an atopischer Rhinitis oder Bronchialasthma erkrankten, durch eine gleichartige Erkrankung unter nahen Verwandten belastet.

Die Autoren fanden damit im Gegensatz zu ALBRECHT (1960) und SCHNYDER (1960), die keine statistisch signifikante Beziehung zwischen positiver Familienanamnese und frühem Krankheitsbeginn festgestellt hatten, einen starken Einfluß der familiären Belastung auf das Manifestationsalter. Außerdem bestätigten sie die von VON PFAUNDLER (1940) postulierte Poikilotropie für respiratorische Atopien.

HALPERN (1966) sah in einer pädiatrischen Klinik ein Verhältnis von 3 : 2 zwischen an Allergien erkrankten Jungen und Mädchen. In einer Klinik für Erwachsene war dagegen die Häufigkeit von Allergien bei beiden Geschlechtern etwa gleich. Von 1002 Kindern, 508 Jungen und 494 Mädchen, die von der Geburt bis zum zweiten Lebensjahr unter klinischer Kontrolle standen, entwickelten 63 Kinder, 40 Jungen und 23 Mädchen, Allergien, was fast einem Verhältnis von 3 : 2 entspricht. Bis zum Alter von 17 Wochen waren 19 Knaben und nur 6 Mädchen an Allergien erkrankt. Dies entspricht einem Verhältnis von 3 : 1 und zeigt, daß die Prädisposition des männlichen Ge-

schlechts für Allergien bei niedrigem Manifestationsalter am größten ist. VAREKAMP UND VUORHORST (1969) untersuchten die Altersverteilung von 1373 Asthmapatienten der Universitätsklinik Leiden und stellten dabei die 891 atopischen Asthmatiker mit nachgewiesenen Inhalationsallergenen den 482 nicht-atopischen Asthmatikern gegenüber.

Die atopischen Asthmatiker waren im Mittel wesentlich jünger als die nicht-atopischen. Ihre Altersverteilung zeigte einen Gipfel zwischen dem 5. und 25. Lebensjahr und fiel dann deutlich ab, während die Altersverteilungskurve der nicht-atopischen Asthmatiker einen relativ gleichförmigen Verlauf mit einem Maximum im höheren Lebensalter, zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr, hatte.

Nach Differenzierung entsprechend der Geschlechtszugehörigkeit fand sich beim männlichen Geschlecht für die atopischen Asthmatiker ein Gipfel zwischen dem 5. und 20., besonders zwischen dem 5. und 15., Lebensjahr mit steilem Anstieg und Abfall sowie für die nicht-atopischen Asthmatiker ein erster, steiler Gipfel zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr mit folgender Häufigkeitsabnahme und ein zweiter, wesentlich höherer und breiterer Gipfel zwischen dem 35. und 60. Lebensjahr.

Beim weiblichen Geschlecht fand sich für die atopischen Asthmatiker eine auffällige Rechtsverschiebung der Altersverteilungskurve gegenüber dem männlichen Geschlecht mit breitem, relativ niedrigerem Gipfel zwischen dem 5. und 30. Lebensjahr und für die nicht-atopischen Asthmatiker ein relativ niedriger Gipfel zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr mit dann folgender, gegenüber den Männern aber nur geringer Häufigkeitsabnahme und erneuter Zunahme zwischen dem 35. und 60. Altersjahr.

Damit war die Gipflichkeit der Altersverteilungskurven beim männlichen Geschlecht wesentlich ausgeprägter als beim weiblichen; und eine Biphaseigkeit war nur beim nicht-atopischen Asthma gegeben.

BOESEN (1953), der 162 Fälle von Kindern mit asthmatoider Bronchitis über 6 - 11 Jahre verfolgte, hatte in seinem Material 103 Knaben (64 %) und 59 Mädchen (36 %), damit ein Geschlechtsverhältnis von 2 : 1 wie viele andere Autoren. Er machte die Feststellung, daß von den 33 Kindern, die erst im Alter von mindestens 3 Jahren ihre Bronchitis entwickelten, 14 (42 %) später echtes Asthma bronchiale zeigten, während der Anteil von späteren Asthmatikern unter den 133 schon in niedrigerem Alter Bronchitis entwickelnden Kindern deutlich niedriger war (3 % - 18 %).

NORTENSEN (1963) fand unter 406 Kindern, bei denen im Alter von 0 - 3

Jahren eine asthmatoide Bronchitis diagnostiziert worden war, eine ähnliche Geschlechtsrelation wie BOESEN zwischen Knaben und Mädchen (61 % : 39 %) und in der Altersgruppe, die zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr asthmatoide Bronchitis entwickelte, ebenfalls einen höheren Anteil von später echtem Bronchialasthma (20 %) als in den Altersgruppen mit früherem Bronchitisbeginn (4 % - 10 %).

Dagegen sahen BUFFUM UND SETTIPANE (1966) in einer Verlaufsbeobachtung von kindlichen Asthmafällen eine deutliche Verschlechterung der Prognose bei frühem Krankheitsbeginn.

Bei Nachuntersuchung nach 10 Jahren waren unter 182 von dem 2. Lebensjahr manifestierenden Asthmatikern 20 (11,0 %) mit noch schweren Asthmasymptomen und 4 Fälle (2,2 %) mit letalem Ausgang, unter 336 nach dem 2. Lebensjahr manifestierenden Asthmatikern dagegen nur 9 (2,7 %) mit immer noch schweren Asthmasymptomen und 1 letaler Fall (0,3 %).

Bei Nachuntersuchung nach 20 Jahren waren unter 35 von dem 2. Lebensjahr manifestierenden Asthmatikern 15 (42,9 %) gesundet, 5 (14,3 %) mit schwerem Asthma und 1 Todesfall (2,9 %), unter 99 nach dem 2. Lebensjahr manifestierenden Asthmatikern jedoch 60 (60,6 %) gesundet, nur 2 (2,0 %) mit schwerem Asthma und kein Todesfall.

Auch WILLIAMS UND MC NICOL (1969) stellten bei Verlaufskontrolle von 113 australischen Asthmakindern und 182 Kindern mit asthmatoider Bronchitis eine Verschlechterung der Prognose bei niedrigem Manifestationsalter fest. Die Autoren teilten ihr Krankengut in eine Gruppe, die bis zum 2. Lebensjahr, eine, die im 2. - 4. Lebensjahr, und eine, die nach dem 4. Lebensjahr manifestiert hatte.

Bei Quantifizierung der asthmatischen Anfälle im 10. Lebensjahr fanden sich mehr als 50 Asthmaattacken bei 14,9 % der frühmanifestierenden, bei 4,8 % der mittleren und bei nur 2,7 % der spätmanifestierenden Gruppe, 21 - 50 Asthmaattacken bei 29,8 % der frühmanifestierenden, bei 24,8 % der mittleren und bei nur 14,7 % der spätmanifestierenden Gruppe sowie nur 1 - 5 Asthmaattacken bei 19,2 % der frühmanifestierenden, bei 28,6 % der mittleren und bei 50,7 % der spätmanifestierenden Gruppe.

In einem anderen Teil der Arbeit wurde nachgewiesen, daß die Persistenz von asthmatoiden Beschwerden über 2, 3 und 5 Jahre nach Krankheitsbeginn statistisch hoch signifikant von frühem Manifestationsalter abhing.

Hinsichtlich der Geschlechtsrelation lag für die Gesamtheit von Asthmakindern ein Verhältnis von Knaben zu Mädchen wie 60,0 % : 40,0 % vor,

für die Kinder mit länger als 10 Jahre persistierendem Asthma sogar von 69,9 % : 30,1 %.

Im Material von DAWSON ET AL. (1969) waren 84 männliche und 37 weibliche Asthmakinder, was eine Geschlechtsrelation von 2,2 : 1 ergibt.

98 der 121 Kinder (81 %) entwickelten Asthma vor dem 6. Lebensjahr, 53 (44 %) sogar schon vor dem 3. Lebensjahr. Fälle mit milden Verlaufsformen manifestierten nur zu 40 % in den ersten beiden Lebensjahren, Fälle mit schweren Verlaufsformen dagegen zu 65 %. Damit war auch in dieser Untersuchung mit frühem Manifestationsalter eine schlechte Prognose verbunden.

SPRINGETT teilte 1971 von der Royal Society of Medicine mit, in England und Wales sei die allgemeine Asthmaprävalenz sowie die Hospitalisierungsquote wegen Asthma bronchiale bei Knaben höher als bei Mädchen, während im Erwachsenenalter die Hospitalisierungsquote wegen Asthma bei Frauen höher sei als bei Männern. Diese Feststellung entspricht der seit VON PFAUNDLER (1940) wiederholt bestätigten Wechselwendigkeit allergischer Krankheitsbilder.

In ihrer großen Studie an 6996 Zwillingspaaren zeigte EDFORS-LILBS (1971) eine statistisch hoch signifikant beim weiblichen Geschlecht gegenüber dem männlichen erhöhte Prävalenz von Migräne (11,1 % : 3,9 %), Arthritis (13,2 % : 7,8 %), Kontaktallergie (6,3 % : 2,8 %), Nahrungsmittelallergie (17,8 % : 13,7 %) und Urtikaria (3,1 % : 2,0 %) sowie ein leichtes Überwiegen der weiblichen Prävalenz bei Bronchialasthma (4,0 % : 3,5 %) und Neurodermitis, einschließlich der kindlichen Formen (2,6 % : 2,3 %). Demgegenüber war eine Prädisposition des männlichen Geschlechts nur für die Pollinose festzustellen (15,5 % : 14,2 %).

Zur Geschlechtsrelation von Asthma im Erwachsenenalter wurden widersprüchliche Resultate vorgelegt. Während eine erhöhte Asthmaprävalenz beim weiblichen Geschlecht beispielsweise von ANDERSON ET AL. (1965) unter 25 - 74jährigen in Kanada (1,3 % : 0,8 %), von HULTI (1965) unter 40 - 64jährigen in Finnland (1,7 % : 0,4 %) und von ALANKO (1970) unter 70 - 59jährigen in Finnland (1,6 % : 1,2 %) gefunden wurde, stellten MUELLER ET AL. (1971) unter 20 - 69jährigen in Colorado eine erhöhte Asthmaprävalenz bei den Männern fest (2 % : 1 %).

Auch KIVILUOG UND IRNELL (1974) fanden bei ihrer Untersuchung einer Stichprobe von 2000 erwachsenen Personen aus Uppsala eine höhere Asthmaprävalenz bei Männern (2,8 %) als bei Frauen (2,5 %). Chronische Bronchitis

ohne Asthma sowie mit Asthma kombinierte chronische Bronchitis war bei Männern (1,4 %, bzw. 0,7 %) ebenfalls häufiger als bei Frauen (1,1 %, bzw. 0,5 %).

Nach KUIVIKKO (1974) waren unter 559 finnischen Asthmakindern 299 männlich und 173 weiblich. Die Geschlechtsrelation betrug demnach 1,8 : 1. Von den Jungen erkrankten 33,1 % im ersten und 43,4 % im zweiten und dritten Lebensjahr an Asthma, von den Mädchen dagegen nur 19,7 % im ersten und 35,7 % im zweiten und dritten Lebensjahr. Damit lag in den meisten Fällen eine sehr frühe Asthmanifestation vor; und die Knaben erkrankten durchschnittlich früher als die Mädchen.

Unter den 9145 Patienten einer Londoner Gruppenpraxis waren nach BLAIR (1974) 200 Heuschnupfenpatienten, wobei das männliche Geschlecht mit 116 Fällen (58 %) das weibliche mit 84 Fällen (42 %) deutlich übertraf. Nur 38 Pollinotiker (19 %) manifestierten bis zum 5. Lebensjahr, 54 (27 %) zwischen dem 6. und 10., 70 (35 %) zwischen dem 11. und 20. sowie 38 (19 %) nach dem 20. Lebensjahr. Damit lag das Manifestationsmaximum der Pollinosis in der späten Kindheit und im Jugendalter.

Das Geschlechtsverhältnis war bei den bis zum 5. Lebensjahr Manifestierenden (39 : 15) zugunsten der Jungen verschoben. Bei den zwischen dem 11. und 20. Lebensjahr Manifestierenden erfolgte ein Ausgleich der Geschlechter (35 : 35). Und bei den erst später erkrankten Pollinotikern war das weibliche Geschlecht überrepräsentiert (25 : 13).

Unter den 314 Asthmapatienten von BLAIR überwog ebenfalls das männliche Geschlecht mit 198 Fällen (63 %) das weibliche mit 116 Fällen (37 %), was wohl auf den relativ hohen Anteil von jungen Asthmatikern im Patientengut zurückzuführen ist.

Die Asthmanifestation trat meist ausgesprochen früh ein. 171 Fälle (55 %) manifestierten bis zum 5., davon 73 Fälle (23 %) im ersten Lebensjahr.

Die 137 Fälle von kindlicher Neurodermitis verteilten sich nach BLAIR auf 76 (56 %) männliche und 61 (44 %) weibliche Patienten. Davon manifestierten 101 (75 %) im ersten, 20 (14 %) im 2., jeweils 7 (5 %) im 3. und 4. - 5. sowie 2 (1 %) im 6. - 10. Lebensjahr.

Bei den im ersten Lebensjahr Manifestierenden überwogen die Knaben (59 : 42). Bei den im 2. Lebensjahr Manifestierenden erfolgte ein Ausgleich des Geschlechtsverhältnisses (10 : 10). Und unter den später Manifestierenden waren die Mädchen etwas häufiger vertreten (9 : 7).

BRODER ET AL. (1974) stellten bei ihren wiederholten Untersuchungen einer Gemeinde in Michigan auf respiratorische Atopien unter den 4479 männlichen Personen eine höhere Asthmaprävalenz mit 187 Fällen (4,2 %) fest als unter den 4747 weiblichen Personen mit 166 Fällen (3,5 %).

Bei Differenzierung nach verschiedenen Altersgruppen ergab sich eine Prädisposition des männlichen Geschlechts für Asthma bei den Probanden im Alter 0 - 4 (4,6 % : 2,7 %), 5 - 9 (5,3 % : 3,0 %), 10 - 15 (6,0 % : 3,7 %) und 16 - 24 (3,4 % : 2,5 %), während die Frauen in den Altersgruppen 25 - 34 (5,2 % : 3,6 %), 35 - 44 (3,7 % : 3,0 %) und 45 - 54 (3,9 % : 3,6 %) überwogen. Damit waren bis zum Erwachsenenalter die Männer und im Erwachsenenalter die Frauen überrepräsentiert.

Für die allergische Rhinitis fanden die Autoren beim weiblichen Geschlecht mit 391 Fällen (8,2 %) eine etwas höhere Prävalenz als beim männlichen Geschlecht mit 348 Fällen (7,8 %). Auch bei dieser Erkrankung waren die Knaben bevorzugt im Alter 0 - 4 (1,4 % : 1,0 %) und 5 - 9 (4,4 % : 3,5 %). Erst ab dem 10. Lebensjahr setzte die leichte Prädisposition des weiblichen Geschlechts ein.

Das Überwiegen des männlichen Geschlechts in den jüngeren Altersgruppen ließ sich nicht nur für Asthma bronchiale und Rhinitis allergica zeigen, sondern fand sich auch für die Prävalenz von asthmatoiden Beschwerden im Alter 5 - 9 (8,0 % : 4,4 %) und 10 - 15 (8,0 % : 4,8 %) sowie für die Prävalenz von Pollinose im Alter 5 - 9 (4,9 % : 3,6 %) und 10 - 15 (9,0 % : 8,2 %).

Die Untersuchungen von BRODER ET AL. bestätigten damit überzeugend die Wechselwendigkeit der Respirationsatopien.

BURROWS ET AL. belegten 1977 an einem umfangreichen Material von 2626 über 20 Jahre alten Probanden, daß kindliche Atemwegserkrankungen häufig mit obstruktiven Erkrankungen des Respirationstraktes im Erwachsenenalter korreliert sind und damit oft eine langfristig schlechte Prognose bedingen. Die 415 Probanden mit kindlichen Atemwegserkrankungen in der Anamnese waren gegenüber den 2211 Probanden ohne solche Krankheitsbilder in der Anamnese deutlich häufiger hauttestpositiv gegen Allergene (48,2 % : 33,5 %) und waren sowohl unter den 20 - 44-jährigen häufiger an asthmatoide Dyspnoe (43,0 % : 13,7 %), echtem Asthma bronchiale (15,8 % : 1,5 %), Pneumonie (43,9 % : 14,6 %) und Emphysem (0,9 % : 0,4 %) erkrankt als auch unter den über 45-jährigen mit einer Prävalenzrelation von 46,9 % : 19,8 % für asthmatoide Dyspnoe, 18,6 % : 5,4 % für echtes Bronchialasthma,

66,5 % : 27,2 % für Pneumonie und 13,4 % : 6,6 % für Emphysem.

Damit scheint in vielen Fällen die kindliche Atemwegserkrankung eine bis ins hohe Alter wirkende, wesentliche Determinante für spätere chronisch-obstruktive Bronchitis, Asthma bronchiale sowie für deren Folge- und Begleitkrankheiten darzustellen.

SIBBALD UND TURNER-WARWICK (1979) fanden unter 327 nach strengen Kriterien ausgewählten extrinsic (atopischen) Asthmapatienten mit positivem Hauttest, atopischer Vorgeschichte und Asthmanifestation vor dem 20. Lebensjahr 164 Männer sowie 163 Frauen, damit ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis, unter 89 nach strengen Kriterien ausgewählten intrinsic (nicht-atopischen) Asthmapatienten mit negativem Hauttest, ohne atopische Vorgeschichte und Asthmanifestation nach dem 20. Lebensjahr dagegen 36 Männer (40 %) und 53 Frauen (60 %).

Die Prädisposition des weiblichen Geschlechts bei den intrinsic Asthmatikern dürfte durch das späte Manifestationsalter dieser Gruppe bedingt sein und entspricht der auch von anderen Autoren festgestellten erhöhten Asthmaprävalenz der Frauen in höherem Alter.

Unter den 327 extrinsic Asthmatikern fand sich in der Anamnese von 48 Männern (29,3 %) und 51 Frauen (31,3 %) isoliertes Heufieber und von 41 Männern (25,0 %) und 25 Frauen (15,3 %) isoliertes Kindereczem. Damit war die Heufieberprävalenz bei den Geschlechtern etwa gleich, während das konstitutionelle Kindereczem beim männlichen Geschlecht häufiger auftrat als beim weiblichen.

DUDGE UND BURROWS (1980) untersuchten die Asthmainzidenz in einer Population von 3860 Personen und fanden sie für das männliche Geschlecht erhöht beim Manifestationsalter 0 - 4 (1,4 % : 0,9 %) und 5 - 9 Jahre (1,0 % : 0,7 %). Dagegen war bei allen späteren Manifestationsaltersgruppen das weibliche Geschlecht bevorzugt.

Die Autoren zeigten außerdem, daß die Asthmainzidenz im Kindesalter am höchsten ist, im Jugendalter die niedrigsten Werte bietet und im Erwachsenenalter dann wieder leicht ansteigt.

Die Arbeitsgruppe um HAAHTELA beschäftigte sich in mehreren Untersuchungen (HAAHTELA ET AL. 1980, 1; 1980, 2; HAAHTELA UND JAAKONMÄKI 1981) mit dem Vorkommen atopischer Erkrankungen unter 708 finnischen Jugendlichen im Alter von 15 - 17 Jahren.

Die Jungen waren signifikant häufiger (53 %) hauttestpositiv gegen Allergene als die Mädchen (45 %) und boten eine deutlich erhöhte Prävalenz

von asthmatoïden Symptomen (13,3 % : 10,5 %), echtem Asthma bronchiale (5,7 % : 3,1 %) und Heuschnupfen (14,2 % : 8,2 %).

Dagegen war bei den Mädchen die Prävalenz von perennialer Rhinitis (16,5 % : 9,8 %) und atopischer Dermatitis, einschließlich allergischer Urtikaria, (29,8 % : 24,6 %) höher als bei den Jungen.

An einer auslesefrei gewonnenen, 137 Personen umfassenden Stichprobe aus der Gesamtheit der 708 Jugendlichen konnte außerdem gezeigt werden, daß die Jungen häufiger als die Mädchen mehrere positive RAST-Ergebnisse aufwiesen und daß ihre RAST-Reaktionen meist stärker waren als die der Mädchen.

Auch WILTRICH (1976) hatte bei 100 pollinotischen Kindern ein Überwiegen des männlichen Geschlechts beobachtet (72 % : 28 %). Hinsichtlich des Manifestationsalters wies er darauf hin, daß die Pollinosis bei 13 % bereits im 2. Lebensjahr und bei 36 % im 3. Lebensjahr aufgetreten war. Gegenüber früher, als sich die Heufiebersymptome in der Regel erst zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr manifestierten, sei heute ein bedeutend früheres Auftreten zu beobachten.

PEARSON ET AL. (1977) bestätigten an einem Material von 476 Respirationsatopikern die Wechselwendigkeit der Allergien, indem sie unter den in der ersten Dekade manifestierenden Respirationsatopikern eine Prädisposition des männlichen Geschlechts im Verhältnis 1,36 : 1 fanden. Dagegen waren die Männer im Gesamtmaterial im Verhältnis 0,93 : 1 unterrepräsentiert. Bei Differenzierung nach der Saisonabhängigkeit der Symptome stellte sich heraus, daß bei den Patienten mit saisonaler Symptomatik das männliche Geschlecht im Verhältnis 1,08 : 1 statistisch signifikant überwog, während es bei den Patienten mit perennialer Symptomatik im Verhältnis 0,73 : 1 statistisch signifikant seltener vertreten war.

Damit war auch im Material von PEARSON ET AL. eine Prädisposition des weiblichen Geschlechts für perenniale und eine Prädisposition des männlichen Geschlechts für saisonale Respirationsatopien nachweisbar.

Entsprechend der Untersuchung von HORAK UND HUSSAREK (1976) steigt die Häufigkeit der Manifestation von Inhalationsallergien mit zunehmendem Alter, bis etwa um das 25. Lebensjahr eine weitgehende Stabilität erreicht wird.

In der Studie von 3158 Wiener Schulkindern waren nach HORAK UND SKODJATIRK (1981) unter den 8jährigen 6,8 %, unter den 12jährigen 10,8 % und unter den 16jährigen 14,2 % manifeste Inhalationsallergiker. Unter

25-jährigen Personen seien etwa 17 % - 18 % manifeste Inhalationsallergiker anzunehmen. Diese kontinuierliche Häufigkeitssteigerung widerspricht nach Auffassung der Autoren der vielfach geäußerten Meinung, daß gerade in der Pubertätsphase spontane Heilungen der atopischen Erkrankungen zu erwarten sind.

MURANAKA ET AL. (1973), die 12 477 Angestellte von vier japanischen Großunternehmen auf Medikamentenallergie untersuchten, konnten zeigen, daß auch für diese Erkrankung keine gleichmäßige Verteilung auf die Geschlechter vorliegt. Vielmehr war unter den 6474 Frauen mit 356 Fällen von Medikamentenallergie (5,0 %) ein deutlich höherer Anteil betroffen als unter den 6003 Männern mit 326 Fällen (4,2 %).

Eine Prädisilektion des weiblichen Geschlechts wurde auch für Urtikaria nachgewiesen.

So fanden HELLGREN UND HERSLE (1964) unter 1204 Patienten mit Urtikaria, davon 945 mit akuter und 259 mit chronischer Urtikaria, die in den Jahren 1953 - 1962 in der Dermatologischen Abteilung in Gothenburg behandelt wurden, 52 % Frauen und 48 % Männer und GREEN ET AL. (1965) unter 236 Patienten mit chronischer Urtikaria, die 1957 - 1958 an der Mayoklinik behandelt wurden, 53 % Frauen und 47 % Männer.

HELLGREN UND HERSLE gaben ein Maximum des Auftretens von Urtikaria zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr an.

Nach ILLIG (1977) liegt das bevorzugte Erkrankungsalter für chronische Urtikaria ebenso wie für sporadisches Quincke-Ödem zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Frauen seien von der chronischen Urtikaria mit 61 % - 64 % der Fälle häufiger betroffen und auch bei der Geschlechtsverteilung des sporadischen Quincke-Ödems im Verhältnis 3 : 2 bevorzugt.

Nach KIRSTEIN (1978) bevorzugt das Quincke-Ödem das 3. - 4. Lebensjahrzehnt und betrifft Frauen etwas häufiger als Männer.

HELLGREN (1962) untersuchte die Altersverteilung von Kontaktekzematikern unter 7595 Personen aus Skaraborg, Schweden. Nach seinen Angaben manifestiert sich die Kontaktallergie gewöhnlich erst nach dem 20. Lebensjahr. Die Häufigkeit von Kontaktekzem war unter den 3872 Frauen mit einer Prävalenz von 5,58 % deutlich größer als unter den 3622 Männern mit einer Prävalenz von 3,45 %.

Mehrfach wurde nachgewiesen, daß die im Epikutantest nachweisbare Nickelallergie das weibliche Geschlecht sowohl bei Neurodermitikern als auch bei anderen Hautpatienten bevorzugt (CRONIN ET AL. 1970, KIEFER 1979,

BREIT 1981).

Auch die Kontaktallergie gegen Dichromat fand BREIT (1981) bei weiblichen Neurodermitikern häufiger (10,1 %) als bei männlichen (3,1 %). Nach WAJBA UND COHEN (1979) waren unter 52 israelischen Chromallergikern die Frauen mit 43 Fällen (83 %) deutlich überrepräsentiert.

Dagegen wurden von der International Contact Dermatitis Research Group (CRONIN ET AL. 1970) sowohl unter den atopischen als auch unter den nicht-atopischen Dermatitis-Probanden männlichen Geschlechts mehr positive Epikutantests gegen Dichromat (7,5 %, bzw. 10,1 %) gefunden als unter den weiblichen (1,3 %, bzw. 2,8 %).

Ebenso wie die Ergebnisse zur Geschlechtsbevorzugung bei Kontaktallergie gegen Chrom sind auch die zur Geschlechtsbevorzugung bei Kontaktallergie gegen Medikamente widersprüchlich.

Während die International Contact Dermatitis Research Group für positive Epikutantests gegen Medikamente unter atopischen Dermatitispatienten eine Prädisposition des männlichen Geschlechts (7,5 % : 2,6 %) feststellte, fanden RUDZKI UND GRZYWA (1975) in Polen weibliche Neurodermitiker deutlich häufiger mit positiver Epikutantestung gegen Neomycin, Oxytetracyclin, Chloramphenicol, Eucerin und Lanolin belastet als männliche. Obwohl demnach die Geschlechtsrelation bei den einzelnen Ekzematogenen widersprüchlich beurteilt wird, sieht die Mehrzahl der Autoren eine Prädisposition des weiblichen Geschlechts für die Gesamtheit von Kontaktallergien als gegeben an.

Auch über den in der Regel späten, oft ins Erwachsenenalter fallenden Erkrankungsbeginn der Kontaktallergien herrscht Einigkeit.

1.3.2.4. Zur Abhängigkeit vom Geburtsmonat

Daß eine langfristig wirkende allergische Diathese nicht unbedingt angeboren sein muß, sondern in frühkindlicher Zeit, während der Periode der Reifung des Immunsystems, erworben werden kann, kommt bereits bei KÄMMERER zum Ausdruck, der für die allergische Diathese „die Möglichkeit post-fetaler Beeinflussungen und Modifikationen angeborener Anlagen unterstreichen“ wollte (KÄMMERER UND MICHEL 1956).

Nach BAZARAL ET AL. (1971) haben 6 Wochen alte Säuglinge noch sehr niedrige IgE-Serumspiegel, die keine Korrelation zur familiären Atopiebelastung zeigen, während von Kindern im Alter von 6 Monaten schon IgE-

Werte erreicht werden, die den Werten von Erwachsenen nahekommen und deren Höhe einen Zusammenhang sowohl mit familiärer Atopiebelastung als auch mit bereits vorhandenen Allergiesymptomen aufweist.

Dennach erfolgen wesentliche Reifungsschritte des IgE-produzierenden Zellsystems während des ersten Lebenshalbjahres.

Gerade der biologische Lebensabschnitt des ersten Halbjahres, in dem nur eine geringe Produktion von IgE, aber auch von IgA, vorliegt, ist nach Ansicht vieler Autoren der Zeitraum mit der höchsten Empfindlichkeit für aktuelle Sensibilisierungen.

Die Bedeutung dieser Tatsache wird dadurch unterstrichen, daß nach TAYLOR ET AL. (1973) ein im 3. Lebensmonat festgestellter, im 6. Lebensmonat jedoch nicht mehr nachweisbarer IgA-Mangel mit erhöhtem Risiko späteren Atopieerkrankung verbunden ist. Die Autoren zogen den Schluß, daß ein transients IgA-Mangel in den ersten Lebensmonaten für eine spätere Atopieentwicklung verantwortlich sein könnte. Eine eingehende Diskussion dieser These findet sich bei SOOTHILL (1974).

In mehreren kontrollierten Studien wurde durch Antigenkarenz in den ersten Lebensmonaten, d.h. von allem durch Brustfütterung oder Sojamilchgabe zur Ausschaltung von Kuhmilch sowie in einigen Studien durch zusätzliche Ausschaltung von Ei und Hausstaubantigenen, eine Verringerung des durch familiäre Belastung bedingten Erkrankungsrisikos für Atopien erreicht. Sowohl für kindliche Formen der atopischen Dermatitis (GLASER 1965, MATTHEW ET AL. 1977, AHERTON ET AL. 1978) als auch für Respirationsatopien (JOHNSTONE UND DUTTON 1966, SAARINEN ET AL. 1979) war eine solche Antigenkarenz während der ersten Lebensmonate als Prävention gegen eine spätere Erkrankung erfolgreich, was die Relevanz dieser Periode mit noch unreifem Immunapparat für langfristig wirksame Sensibilisierungen wahrscheinlich macht.

Die Vermutung, daß Allergenexposition in den ersten Monaten nach der Geburt und damit verbundene frühe Sensibilisierung im Sinne der allergischen Diathese für spätere Atopiemanifestation prädisponierend wirken könnte, und die bekannte Tatsache, daß die Antigenexposition jahreszeitlich bedingte quantitative und qualitative Veränderungen aufweist, veranlaßte mehrere Autoren, nach einem Zusammenhang zwischen Geburtsmonat und späterer Atopiemorbidität zu suchen.

Die amerikanischen Studien von REED (1958) an nur 150 Graspollenallergikern und von KLEINER ET AL. (1975) an 210 Pollenallergikern, die teils

gegen Gras-, teils gegen Baum- und teils gegen Ragweedpollen reagierten und damit zu verschiedenen Jahreszeiten sensibilisiert waren, scheiterten wegen zu geringer Probandenzahl; und auch der Versuch von SMITH (1970), an 470 britischen Kindern mit Respirationsatopien eine Häufung bestimmter Geburtsmonate nachzuweisen, schlug fehl.

Dagegen erregte die Untersuchung der finnischen Autoren BJÖRKSTEN UND SUONIEMI (1976) Aufsehen. Sie fanden an einem umfangreichen Material von 1421 Pollenallergikern, unter denen, wie nicht anders zu erwarten, das männliche Geschlecht mit 809 Fällen gegenüber dem weiblichen mit 612 Fällen deutlich überrepräsentiert war, eine statistisch signifikante Häufung der im Frühling liegenden Geburtsmonate März, April und Mai mit einem Häufigkeitsmaximum im März.

Beim Vergleich mit den Geburtsmonaten verschiedener Jahrgänge der gesamten finnischen Bevölkerung ließ sich die Häufung von Frühlingsgeburten unter Pollinotikern als auffällige Besonderheit nachweisen.

Diese Häufung der Geburtsmonate März, April und Mai war bei männlichen Pollinotikern auffälliger als bei weiblichen und fand sich bei Differenzierung nach verschiedenen Pollenarten besonders unter Allergikern gegen Gras- oder Baumpollen.

Der Effekt des Geburtsmonats auf das Risiko einer späteren Überempfindlichkeit konnte von den Autoren nicht nur für die Gesamtheit von Pollinotikern, sondern auch für einzelne Altersgruppen nachgewiesen werden. PEARSON ET AL. unternahmen 1977 eine Untersuchung zur Korrelation von Geburtsmonat und Respirationsatopien in England.

In ihrem Material von 476 Inhalationsatopikern, unter denen ebenfalls das männliche Geschlecht überwog, fanden sie hinsichtlich der Geburtsmonate unter der Gesamtheit von Patienten, wie auch bei separater Betrachtung der Geschlechter, keine signifikante Abweichung von der allgemeinen Bevölkerung Großbritanniens.

Bei Differenzierung nach der Saisonabhängigkeit der Symptome stellte sich heraus, daß zwar unter den Respirationsatopikern mit perennialer Symptomatik eine ähnliche Verteilung der Geburtsmonate wie in der allgemeinen Bevölkerung vorlag, daß jedoch unter den 171 Fällen mit allein saisonaler Symptomatik die Geburtsmonate Dezember und Januar statistisch signifikant häufiger und die Geburtsmonate August - November signifikant seltener waren als in der allgemeinen Bevölkerung.

Die Prädisposition bestimmter Geburtsmonate für saisonale Respirations-

atopien war im Material von PEARSON ET AL. im Gegensatz zu der Beobachtung von BJÖRKSTEN UND SJÖNIEMI unter weiblichen Patienten auffälliger als unter männlichen.

Die Autoren leiteten aus ihren Ergebnissen die Hypothese ab, daß die Sensibilisierung gegen Pollen häufig während einer Periode erhöhter Allergenempfindlichkeit erfolgt, die in die ersten Monate des extra-uterinen Lebensabschnittes fällt.

Daß in ihrer Untersuchung andere Geburtsmonate bevorzugt waren als in der finnischen Studie, führten sie auf unterschiedliche klimatische Bedingungen und damit verbundene Unterschiede in Vegetation und Pollensaison zurück.

SMITH UND SPRINGETT (1979) untersuchten die Verteilung der Geburtsmonate bei 1715 englischen Asthmakindern.

Dabei ergaben sich hohe Werte der relativen Häufigkeit für die sechs Geburtsmonate Mai - Oktober (8,50 % - 9,65 %) und niedrige Werte der relativen Häufigkeit für die sechs Geburtsmonate November - April (6,69 % - 8,25 %). 54,5 % der Asthmakinder waren in den sechs Monaten Mai - Oktober geboren, dagegen nur 50,2 % der allgemeinen Bevölkerung. Damit war die Häufung dieser Geburtsmonate bei späteren Asthmatikern statistisch signifikant.

Für 1286 Fälle des Gesamtmaterials, deren Hautreaktion sowohl gegen Pollen als auch gegen Milchenextrakt untersucht war und die entsprechend ihrer Hauttestreagibilität in verschiedene Gruppen eingeteilt wurden, berechneten die Autoren den Anteil von Mai - Oktober geborenen Kindern. Dieser Anteil war unter Milchenempfindlichen (56,2 %) deutlich höher als unter Milchenunempfindlichen (46,6 %), unter Pollensensiblen (50,0 %) dagegen nicht höher als unter Pollenunempfindlichen (56,6 %).

Die saisonale Geburtenhäufung Mai - Oktober war für Milchensensible ohne Pollenempfindlichkeit (59,2 %) höher als für solche mit Pollenempfindlichkeit (50,8 %) und beruhte offensichtlich ausschließlich auf dem hohen Anteil von Milchen-, aber nicht Pollensensiblen, die in diesen Monaten geboren waren.

Die Autoren vermuteten wie PEARSON ET AL., daß eine Allergenexposition kurz nach der Geburt mit größerem Risiko für spätere Überempfindlichkeit assoziiert ist als eine Allergenexposition im späteren Leben.

Für ihr hauptsächlich der Großstadt entstammendes Material nahmen sie eine erhöhte Exposition gegen Milbenallergene, nicht aber gegen Pollen-

antigene in der frühen Kindheit an.

Die saisonale Häufung der Geburtsmonate Mai - Oktober bei späteren Asthmatikern würde nach ihren Überlegungen zeitlich der erhöhten Milbenexposition entsprechen, die bekanntlich zu Beginn der Heizperiode im Herbst festzustellen ist.

1980 berichteten BJÖRKSTEN ET AL. über eine Untersuchung der Geburtsmonatsverteilung von 2171 finnischen Patienten im Alter von 0 - 29 Jahren, die auf Birkenpollen mit positivem Hauttest reagierten.

Es waren deutlich mehr Patienten in den Monaten Januar - Mai geboren (193 - 253 Fälle/Monat) als in den übrigen Monaten (138 - 170 Fälle/Monat). Eine signifikante Häufung fand sich insbesondere für die Monate Februar (215 Fälle), März (253 Fälle) und April (230 Fälle).

Diese Häufung war für die Altersgruppen 0 - 9, 10 - 14 und 15 - 19 Jahre, dagegen nicht mehr für die 20 - 29-jährigen nachweisbar.

Die Autoren folgerten, daß Pollenexposition während der ersten Lebensmonate das Risiko einer Pollenallergie für einen Zeitraum von mindestens 20 Lebensjahren erhöht.

Nach ihrer Schätzung wäre für ihre 0 - 19-jährigen Probanden durch Ausschaltung des frühkindlichen Kontaktes mit Birkenpollen eine Reduktion der Fälle von Überempfindlichkeit gegen diese Allergene um 28 % möglich gewesen.

In einer weiteren Arbeit (BJÖRKSTEN UND SUONIEMI 1981) beschäftigte sich die Forschungsgruppe aus Helsinki mit der Geburtsmonatsverteilung eines noch umfangreicheren Patientengutes von Pollinotikern.

Im Hauttest nachweisbare Überempfindlichkeit fand sich bei 4225 Patienten gegen Graspollen, bei 2870 Patienten gegen Beifußpollen (= *Artemisia vulgaris* = mugwort) und, wie bereits in der oben dargestellten Arbeit untersucht, bei 2171 Patienten gegen Birkenpollen. Alle Probanden waren zwischen 0 und 29 Jahre alt.

Unter den 4225 Graspollenallergikern waren die Geburtsmonate März (448 Fälle), April (447 Fälle) und Mai (469 Fälle) statistisch signifikant häufiger als die Monate Juli - Februar (287 - 334 Fälle). Der Juni (373 Fälle) nahm eine Mittelstellung ein.

Ähnlich lagen die Verhältnisse bei den 2870 Patienten mit Allergie gegen Pollen von Gemeinem Beifuß. Auch hier waren die Geburtsmonate März (270 Fälle), April (317 Fälle) und Mai (309 Fälle) statistisch signifikant häufiger als die Monate Juli - Februar (195 - 229 Fälle); und auch hier

nahm der Juni (240 Fälle) eine Mittelstellung ein.

Die statistische Häufung der Geburtsmonate im Frühling war für die Altersgruppen der 0 - 9 und der 10 - 19-jährigen Pollinotiker etwa gleich stark ausgeprägt, für die 20 - 29-jährigen dagegen weniger markant.

Ein Geschlechtsunterschied wurde nicht festgestellt.

Beim Vergleich der Geburtsmonatsverteilung von Birkenpollenallergikern mit der Geburtsmonatsverteilung von Allergikern gegen Gras- oder Beifußpollen fand sich das maximale Birkenpollinosis-Risiko zwei Monate früher als das maximale Risiko für Allergie gegen Gras- oder Beifußpollen. Die gesamte Kurve der Geburtsmonatsverteilung von Birkenpollenallergikern war gegenüber der Vergleichskurve von Gras- oder Beifußpollenempfindlichen nach links verschoben, was dem früheren Zeitpunkt der Birkenpollensaison (Mai) gegenüber der Gras- und Beifußpollensaison (Juli - August) in Finnland entspricht.

Die Parallelität von Geburtsmonaten mit maximalem Pollinosisrisiko und Pollensaison zeigte demnach für Pollen mit unterschiedlichem Jahresgang gleiche zeitliche Abhängigkeit, was als fundamentaler Beleg dafür gelten kann, daß Pollenexposition während der ersten Lebensmonate das Risiko einer Pollenallergie für eine Periode von mindestens 20 Lebensjahren erhöht. Den Anteil der 0 - 19-jährigen Gras- oder Beifußpollenallergiker, der durch Ausschaltung des frühkindlichen Pollenkontaktes von späterer Überempfindlichkeit bewahrt worden wäre, schätzten die Autoren auf etwa 20 %. In ihrer Untersuchung von 708 finnischen Jugendlichen im Alter von 15 - 17 Jahren fanden HAAHTELA ET AL. (1980,2) 53 % der Jungen und 45 % der Mädchen hauttestpositiv gegen Allergene. 11,7 % der Jugendlichen hatten asthmatoide Symptome, 4,2 % echtes Asthma bronchiale, 10 % Heuschnupfen und 13,6 % perenniale Rhinitis.

SUNILIN ET AL. (1981) ermittelten unter diesen Erkrankten, daß konstitutionelles Kindereczem des ersten Lebensjahres, familiäre Atopiebelastung, Infekte und Atemwegserkrankungen des ersten Lebensjahres sowie Pollen- oder Tierhaarkontakt während der ersten sechs Lebensmonate als Hauptrisikofaktoren für Respirationsallergie der Adoleszenz anzusehen sind. Unter den jugendlichen Atopiepatienten fand sich ein positiver Hauttest gegen Katzenhaar bei 90,9 % der 22 Probanden, die während des ersten Lebenshalbjahres mit Katzen als Haustieren aufgewachsen waren, dagegen nur bei 65,4 % der 289 Probanden, die während der ersten sechs Lebensmonate keine Katze als Haustier hatten. Der Unterschied war statistisch signi-

fikant und macht eine frühkindliche Sensibilisierung gegen Katzenhaar bei entsprechend Exponenten wahrscheinlich.

Für Hundehaar war ein analoger Effekt statistisch nicht nachweisbar. Die Abhängigkeit der Pollenallergie vom Geburtsmonat und damit von einer Sensibilisierung in frühester Kindheit wurde beim männlichen Geschlecht nachgewiesen. Unter den jugendlichen Atopiepatienten männlichen Geschlechts waren 69,6 % der 46 Pollinotiker, aber nur 51,8 % der Nicht-Pollinotiker im Dezember - Mai geboren. Der Unterschied war statistisch signifikant.

Die erhöhte Prävalenz der Pollinosis unter Winter- und noch stärker unter Frühlingsgeborenen ist nach BJÖRKSTEN UND SUONIEMI (1976) beim weiblichen Geschlecht weniger ausgeprägt, und konnte daher von SUONIEMI ET AL. in ihrem begrenzten Patientengut weiblicher Atopiker nicht verifiziert werden.

KEIP (1979) untersuchte 86 hauttestpositive australische Kinder im Alter von 3 - 14 Jahren, von denen 79 wegen asthmatischer Beschwerden, 4 wegen Urtikaria und 3 wegen chronischer Rhinitis in Behandlung waren, auf ihre Empfindlichkeit gegen verschiedene saisonale und nicht-saisonale Antigene und setzte seine Ergebnisse in Beziehung zu den Geburtsmonaten der Probanden. Als saisonale Antigene wurden Graspollen von Windhafer (= *Avena sativa* = wild oats), Knäuelgras (= *Dactylis glomerata* = cocksfoot) und Lolch (= *Lolium perenne* = rye) verwendet, als nicht-saisonale Antigene Katzen- und Hundehaare sowie Hausstaubmilben.

Von den 28 im Tertial Juni - September Geborenen reagierten im Vergleich zu den 32 im Oktober - Januar, bzw. den 26 im Februar - März, Geborenen statistisch signifikant mehr Fälle auf die Pollen von Windhafer (23 : 12 : 7), Knäuelgras (22 : 15 : 12) und Lolch (25 : 16 : 12).

Dagegen fanden sich bei den Hautreaktionen auf nicht-saisonale Antigene keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Geburtsmonatsgruppen.

Beim Vergleich der Geburtsmonatsverteilung seiner Pollenallergiker mit dem Jahresgung der untersuchten Pollen in Australien stellte KEIP fest, daß der Häufung von Pollinotikern mit den Geburtsmonaten Juni - September eine maximale Graspollen-Exposition in den Monaten September - Dezember entsprach und daß demnach von allem die Kinder mit erhöhtem Pollinoserisiko belastet zu sein scheinen, die im Alter von etwa 3 Monaten eine Pollenexposition erfahren.

Der Autor vermutete daher eine erhöhte Sensibilisierbarkeit der Kinder in diesem Lebensalter von 3 Monaten.

Nach unserer Ansicht zeigt auch der Vergleich der von BJÖRKSTEN UND SKANLIDZ (1981) vorgelegten Geburtsmonatsverteilungen von finnischen Birken-, Gras- und Beifußpollenallergikern mit den Jahresgängen der entsprechenden Pollen in Finnland, daß nicht die Periode unmittelbar nach der Geburt, sondern der Zeitraum um das Alter von 3 Monaten die vulnerable Phase darstellt, die mit der höchsten Empfindlichkeit gegen aktuelle Sensibilisierungen belastet ist und in der ein erhöhtes Risiko für spätere Respirationsatopie erworben werden kann.

1.4. Problemstellung

Die Darstellung der vorliegenden Familienuntersuchungen und Populationsstudien hat deutlich gemacht, daß zahlreiche Fragen zur allergischen Diathese als bisher noch ungeklärt, widersprüchlich beurteilt oder nur ungenügend untersucht gelten müssen.

Exemplarisch sei auf einige Untersuchungsdefizite hingewiesen.

So wurde in einem Großteil der Arbeiten zur familiären Belastung von Allergiepatienten nicht die familiäre Belastung mit der spezifischen allergischen Erkrankung untersucht, sondern es wurden verschiedene Manifestationsformen der Allergie zusammengefaßt und als familiäre Belastung gewertet. In anderen Studien wurde zwar die spezifische familiäre Belastung untersucht, jedoch keine statistische Bearbeitung vorgenommen.

Die Beziehungen der Atopien zu den „minor allergies“ und zu den „Begleitkrankheiten“ wurden widersprüchlich beurteilt.

Der Einfluß der familiären Belastung auf das Manifestationsalter ist umstritten.

Über das Verhältnis zwischen dem Einfluß von familiärer Belastung und dem der Geschlechtszugehörigkeit sowie über die Beziehung dieses Verhältnisses zum Manifestationsalter liegen keine Arbeiten vor.

Der Einfluß der spezifischen familiären Belastung auf den Ausfall von Hauttestungen und die Verbreiterung des Antigenspektrums wurde nur selten, bzw. gar nicht, untersucht.

Über jahreszyklussynchrone, frühkindliche, langfristig wirkende Einflüsse auf die Allergieentwicklung, die sich an der Geburtsmonatsverteilung einzelnen allergischen Krankheiten festmachen lassen, liegen nur sehr wenige ausländische und keine deutschen Arbeiten vor.

Unsere Untersuchung zu den korrelativen Beziehungen verschiedener Erkrankungen aus dem Formenkreis der allergischen Diathese sowie über die Bedeutung von spezifischer familiärer Belastung, Geschlechtszugehörigkeit, Manifestationsalter und Geburtsmonat soll zur Klärung der angesprochenen Probleme beitragen.

Das uns zur Verfügung stehende relativ umfangreiche Patientengut von 2459 Atopikern, die zur Indikationsstellung einer Hyposensibilisierungstherapie an die Allergiesprechstunde der Medizinischen Poliklinik am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin überwiesen und dort nach einheitlichen Maßstäben befragt und untersucht wurden, soll allgemein charakterisiert und hinsichtlich der folgenden Fragestellungen untersucht werden:

- I. Wie hoch ist die spezifische familiäre Belastung bei den einzelnen Erkrankungen aus dem Formenkreis der allergischen Diathese, und hat sie einen statistisch signifikanten Einfluß auf das jeweilige Erkrankungsrisiko?
- II. Welchen Einfluß hat die spezifische familiäre Belastung auf das Manifestationsalter?
- III. Gibt es geschlechtsbezogene Unterschiede im Erkrankungsrisiko für die untersuchten Erkrankungen?
- IV. Hat die Geschlechtszugehörigkeit einen Einfluß auf das Manifestationsalter?
- V. In welchem Verhältnis zueinander stehen spezifische familiäre Belastung und Geschlechtszugehörigkeit, und in welcher Beziehung steht dieses Verhältnis zum Manifestationsalter?
- VI. Hat die spezifische familiäre Belastung einen Einfluß auf den Ausfall von Hauttestungen?
- VI.1. Bestehen Unterschiede zwischen hauttestpositiven und hauttestnegativen Patienten hinsichtlich der spezifischen familiären Belastung der beiden Gesamtgruppen?
- VI.11. Bestehen solche Gruppenunterschiede auch hinsichtlich der spezifischen familiären Belastung der mit der jeweiligen Diagnose Erkrankten?
- VI.111. Gibt es manifestationsaltersbezogene Unterschiede zwischen Hauttestpositiven und Hauttestnegativen hinsichtlich dieser spezifischen familiären Belastung der mit der jeweiligen Diagnose Erkrankten?
- VII. Hat die spezifische familiäre Belastung einen Einfluß auf die

Verbreiterung des Antigenspektrums bei Allergikern ?

- VII.I. Bestehen Unterschiede zwischen Patienten mit sich verbreiterndem und solchen mit konstantem Antigenspektrum hinsichtlich der spezifischen familiären Belastung der beiden Gesamtgruppen ?*
- VII.II. Unterscheiden sich die beiden Gruppen auch hinsichtlich der spezifischen familiären Belastung der mit der jeweiligen Diagnose Erkrankten ?*
- VII.III. Gibt es manifestationsaltersbezogene Unterschiede zwischen Patienten mit sich verbreiterndem und solchen mit konstantem Antigenspektrum hinsichtlich dieser spezifischen familiären Belastung der mit der jeweiligen Diagnose Erkrankten ?*
- VIII. Wie hoch sind die Morbiditätskorrelationen zwischen den einzelnen atopischen Krankheitsbildern, und zu welchen anderen allergischen und nicht-allergischen Erkrankungen bestehen positive Korrelationen ?*
- IX. Welchen Einfluß hat die familiäre Belastung durch allergische Krankheitsbilder auf die Morbidität der untersuchten Erkrankungen, und welche positiven Korrelationen bestehen ?*
- X. Bestehen solche Korrelationen zwischen der Morbidität der untersuchten Erkrankungen und der familiären Belastung durch allergische Krankheitsbilder auch für die Patienten, die an der familiär belastenden Erkrankung nicht leiden ?*
- XI. Welche Morbiditätskorrelationen zeigen eine Abhängigkeit vom Manifestationsalter ?*
- XII. Welche Korrelationen bestehen zwischen der kindlichen Morbidität der untersuchten Erkrankungen und der familiären Belastung durch allergische Krankheitsbilder ?*
- XIII. Gibt es jahreszyklussynchrone Einflüsse auf die Allergieentwicklung, die bereits so früh einsetzen, daß sie sich an Hand der Patientengeburtsmonate festmachen lassen ?*
- XIII.I. Besteht eine Abhängigkeit des allgemeinen Atopierisikos vom Geburtsmonat der Patienten, und gibt es Unterschiede hinsichtlich der Geburtsmonatsverteilung zwischen Patienten mit positivem und solchen mit negativem Hauttest, bzw. zwischen Patienten mit sich verbreiterndem und solchen mit konstantem Antigenspektrum ?*
- XIII.II. Welche Abhängigkeiten vom Geburtsmonat bestehen bei den einzelnen Erkrankungen ?*

XIII. III. Sind die Abhängigkeiten vom Geburtsmonat bei den einzelnen Erkrankungen manifestationsaltersbezogen ?

2. Hauptteil

2.1. Material

Im Rahmen eines Projektes mit dem Arbeitstitel „Panoramawechsel“ wurden unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. H. Michel die Patientenakten von mehr als 2500 Atopikern ausgewertet, die zwischen 1969 und 1981 zur Indikationsstellung einer Hyposensibilisierungstherapie an die Sondersprechstunde „Allergie“ der Medizinischen Poliklinik am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin überwiesen worden waren. Das älteste Aufnahmelatum war der 4.6.1969, das neueste der 23.1.1981.

Dieses Patientengut wurde in vier Dissertationsarbeiten unter verschiedenen Gesichtspunkten analysiert:

Frau Beate Skotzek nahm zum Thema „Ausbreitung des Allergenspektrums“ eine Auswertung der durchgeführten Hauttestungen vor.

Herr Norbert Konrad untersuchte die Krankengeschichten auf Faktoren, die die „Ausbreitung des Schockfragments“ beeinflussen.

Herr Robert Pelzer beschäftigte sich mit dem Therapieerfolg, insbesondere dem der Hyposensibilisierung, unter der Fragestellung einer „Zunahme der Therapieresistenz“.

Die vorliegende Arbeit setzt sich mit der allergischen Diathese der Patienten auseinander.

2459 Atopiefälle waren für die vorliegende Untersuchung verwertbar.

Alle Patienten waren vom überweisenden Arzt als Atopiker diagnostiziert und zur Indikationsstellung einer Hyposensibilisierungstherapie an die Sondersprechstunde überwiesen worden.

Dort wurden sämtliche Fälle von dem gleichen Arzt, Herrn Prof. Dr. med. H. Michel, nach einheitlichen Maßstäben befragt und untersucht.

Bei einem Großteil der Patienten wurden Hauttestungen auf anamnestisch gefundene Allergene durchgeführt. In der Regel war der Prick-Test, nur in wenigen Fällen der Intracutan-Test die Methode der Wahl. Um einheitliche Hauttestungen zu gewährleisten, wurden durchgehend Bencard-Allergenextrakte und -suspensionen verwendet.

Als Patienten mit „Verbreiterung des Allergenspektrums“ wurden diejenigen erfaßt, die zu einem bestimmten Zeitpunkt im Hauttest objektiv

nachweisbar allergisch gegen ein definiertes Antigen reagierten und die diese Reaktion bei einem früheren Hauttest gegen das gleiche Antigen nicht gezeigt hatten. Für diese Patienten hatte sich die Zahl von Allergenen, gegen die sie sensibilisiert waren, offensichtlich im Laufe der Zeit erhöht. In unseren Tabellen erscheint diese spezielle Gruppe von Atopikern mit besonders ungünstiger Entwicklung als „Verbreiterer“.

Die auszuwertenden Patientenakten enthielten in der Regel

- 1) einen halbstandardisierten Anamnesebogen mit Angaben zu Familien- und Eigenanamnese,
- 2) einen poliklinischen Verlaufsbogen mit Vermerken zu subjektivem Befinden, Symptomatik, Therapie usw.,
- 3) einen Testbogen mit den Ergebnissen der Hauttestungen,
- 4) einen Brief an den überweisenden Arzt.

Hinzu kamen häufig Befunde von überweisenden Ärzten und konsiliarischen Untersuchungen.

2.2. Methodik

Für jeden Patienten wurde an Hand seiner Akte ein Erhebungsbogen ausgefüllt, der neben Vor- und Zunamen, Geburtsdatum, Geschlecht, Aufnahme-nummer und Aufnahmedatum Angaben zum Auftreten der folgenden Erkrankungen enthielt:

- 1) Pollinose (definiert als pollenallergen-bestimmtes, nicht auf ein bestimmtes Symptom beschränktes Krankheitsbild mit typisch saisonalem Verlauf)
- 2) Allergische Rhinitis (mit allein symptomatologisch orientierter, weiter Fassung des Krankheitsbildes und Subsumtion von saisonalen und perennialen Formen, Rhinitis pollinotica und Rhinitis vasomotorica)
- 3) Rezidivierende Konjunktivitis
- 4) Asthma bronchiale (definiert als anfallsweise auftretende Atemnot bronchialen Ursprungs; ohne Trennung von extrinsisch und intrinsisch Formen wegen der dabei häufigen Differenzierungsprobleme)
- 5) Rezidivierende oder chronische Bronchitis (unter Einbeziehung von spastischer Bronchitis, Bronchiolitis und Laryngotrachealbronchitis)
- 6) Neurodermitis (definiert als nach dem 2. Lebensjahr fortbestehende oder sich nach diesem Zeitpunkt neu entwickelnde atopische Hautmanifestation)

- 7) *Milchschorf* (unter Einbeziehung von Säuglingsektzem und anderen früh-kindlichen Neurodermitisreaktionen der ersten beiden Lebensjahre)
- 8) *Urtikaria* (sowohl akute als auch chronische Formen berücksichtigend)
- 9) *Quincke-Ödem*
- 10) *Rezidivierende Stomatitis* (mit Berücksichtigung sowohl von Stomatitis diffusa als auch von Stomatitis aphthosa)
- 11) *Rezidivierendes Zungenbrennen und Brennen der Mundschleimhaut*
- 12) *Nahrungsmittelallergie* (definiert als allergen-bestimmtes, nicht auf ein bestimmtes Symptom beschränktes Krankheitsbild)
- 13) *Kontaktallergie* (definiert über den Modus des Antigenkontaktes über die äußere Haut und damit nicht beschränkt auf das allergische Kontaktektzem)
- 14) *Arzneimittelallergie* (definiert als allergen-bestimmtes, nicht auf ein bestimmtes Symptom beschränktes Krankheitsbild)
- 15) *Insektenstichallergie*
- 16) *Rezidivierende oder chronische Tonsillitis* (einschließlich Fällen von Tonsillektomie und Adenektomie)
- 17) *Rezidivierende oder chronische Lymphknotenschwellungen*
- 18) *Rezidivierende oder chronische Sinusitis*
- 19) *Polyposis nasi* (einschließlich Fällen von Polypektomie)
- 20) *Rezidivierende Blepharitis*
- 21) *Herpes labialis*
- 22) *Rezidivierende oder chronische vagotone Magen-Darm-Störungen* (mit separater Erfassung von spastischer Obstipation, Colica mucosa und anderen Formen)
- 23) *Migräne* (definiert als anfallsweise auftretender, meist hemilateraler Kopfschmerz)
- 24) *Diabetes mellitus* (sowohl Typ I als auch Typ II berücksichtigend)
- 25) *Hyperthyreose* (M. Basedow und andere Formen)
- 26) *Urolithiasis* (unabhängig von der Zusammensetzung des Konkrements)
- 27) *Rheumatoide Arthritis* (PcP)
- 28) *ulcus ventriculi seu duodeni*
- 29) *Colitis ulcerosa*
- 30) *Cholecystopathie oder Cholelithiasis*
- 31) *Ileitis terminalis* (M. Crohn)
- 32) *Pylorospasmus* (angeborene hypertrophische Pylorusstenose des Säuglings)

33) Meniere'sches Syndrom

34) Sarkoidose (M. Boeck-Schaumann)

35) Lupus erythematodes

Für jede der genannten Erkrankungen wurde im Erhebungsbogen das Auftreten in der Eigenanamnese und in der Familienanamnese getrennt erfaßt.

Bei eigenanamnestischer Erkrankung wurde entsprechend dem Krankheitsbeginn zwischen Manifestation in der Kindheit, d.h. bis einschließlich 13. Lebensjahr, und Manifestation im Erwachsenenalter, d.h. ab dem 14. Lebensjahr, differenziert.

Als familienanamnestische Belastung wurde im Erhebungsbogen das Auftreten unter Verwandten 1. und 2. Grades getrennt erfaßt. Bei der statistischen Bearbeitung wurde dann jedoch auf eine Differenzierung nach dem Verwandtschaftsgrad verzichtet, da 80 % - 95 % der familienanamnestischen Erkrankungen unter Verwandten 1. Grades auftraten und eine getrennte Bearbeitung der Erkrankungsfälle von Verwandten 2. Grades wegen zu geringer Fallzahl wenig erfolgversprechend erschien.

Die in den Erhebungsbögen erfaßten Angaben wurden kodiert, auf Lochkarten übertragen und in der EDV-Anlage der dem Wissenschaftlichen Rechenzentrum Berlin angeschlossenen Abteilung Ganzkörperzähler/Elektronenrechner des Klinikums Steglitz (Leiter der Abteilung: Prof. Dr.-Ing. P. Koeppel) statistisch aufgearbeitet.

Die verwendeten Programme wurden dem SPSS (Statistical package for the social sciences) entnommen, einem integrierten Programmsystem nach N.H. Nie und C.H. Hull (BEUFEL ET AL. 1980).

Beim Vergleich zweier relativer Häufigkeiten in unverbundenen Stichproben wurde als Zweistichprobentest zur Signifikanzbestimmung des Unterschieds der relativen Häufigkeiten der χ^2 -Test mit Yates'scher Korrektur durchgeführt, da durch die Stetigkeitskorrektur eine bessere Anpassung an die χ^2 -Verteilung erzielt wird.

Kommt das verglichene Merkmal in der ersten Stichprobe vom Umfang n_1 a mal vor und b mal nicht vor, in der zweiten Stichprobe vom Umfang n_2 c mal vor und d mal nicht vor und in der Beobachtungsgesamtheit vom Umfang n n mal vor und s mal nicht vor, so lautet das Prüfmaß des χ^2 -Tests mit Yates'scher Korrektur

$$\frac{(|ad - bc| - \frac{n}{2})^2}{n n_1 n_2}.$$

Die Überschreitungswahrscheinlichkeit, d.h. die Wahrscheinlichkeit, daß

unter der Nullhypothese ein gleich großer oder größerer Wert des Prüfmaßes auftritt als der beobachtete, wird angegeben als

$p > 0,05$ ($\rightarrow$ Unterschied ist nicht signifikant)

$p \leq 0,05$ ($\rightarrow$ Unterschied ist schwach signifikant)

$p \leq 0,01$ ($\rightarrow$ Unterschied ist signifikant)

$p \leq 0,001$ ($\rightarrow$ Unterschied ist hoch signifikant)

mit den 5 % -, 1 % - und 0,1 % -Schranken der χ^2 -Verteilung entsprechend folgenden Prüfmaßwerten:

$$\chi^2_{1; 0,95} = 3,84 \quad \chi^2_{1; 0,99} = 6,63 \quad \chi^2_{1; 0,999} = 10,83$$

2.3. Allgemeine Charakterisierung des Patientengutes

2.3.1. Aufnahmejahr (incl. Betrachtung der Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums)

JAHR	ATOPIKER			HAUTTESTPOSITIVE			VERBREITERER		
	n	h	h, summ.	n	h	h, summ.	n	h	h, summ.
69	70	0,4%	0,4%	6	0,5%	0,5%	1	0,9%	0,9%
70	15	0,6%	1,0%	70	0,8%	1,2%	5	4,7%	5,7%
71	22	0,9%	1,9%	21	1,6%	2,9%	5	4,7%	10,4%
72	52	2,1%	4,0%	44	3,4%	6,3%	5	4,7%	15,1%
73	123	5,0%	9,0%	100	7,7%	14,0%	31	29,2%	44,3%
74	328	13,3%	22,4%	212	16,4%	30,3%	33	31,1%	75,5%
75	493	20,0%	42,4%	256	19,8%	50,1%	9	8,5%	84,0%
76	463	18,8%	61,2%	240	18,5%	68,6%	7	6,6%	90,6%
77	398	16,2%	77,4%	139	10,7%	79,4%	4	3,8%	94,3%
78	359	14,6%	92,0%	168	13,0%	92,4%	5	4,7%	99,1%
79	184	7,5%	99,5%	97	7,5%	99,8%	-	-	99,1%
80	11	0,4%	100%	2	0,2%	100%	1	0,9%	100%
81	1	0,0%	100%	-	-	100%	-	-	100%
SUMME	2459	100%	100%	1295	100%	100%	106	100%	100%

Statistische Angaben zum Aufnahmejahr

PATIENTENGRUPPE	ARITHMET. MITTEL	MODALWERT
ATOPIKER	75,89	75
HAUTTESTPOSITIVE	75,55	75
VERBREITERER	73,81	74

Das älteste Aufnahmedatum war der 4.6.1969, das neueste der 23.1.1981.

Histogramm der relativen Häufigkeit von Patienten pro Aufnahmejahr für die Gesamtheit von Atopikern

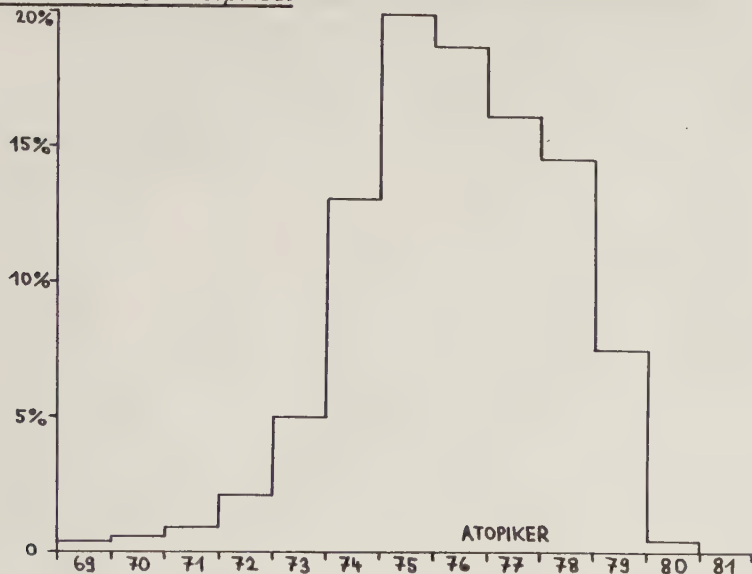


Diagramm der kumulierten Häufigkeit von Patienten pro Aufnahmejahr für die Gesamtheit von Atopikern sowie für die Teilgruppen

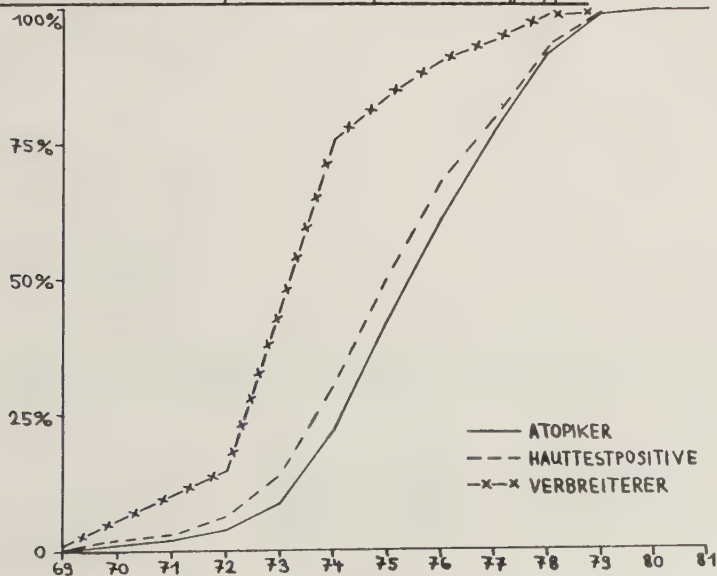
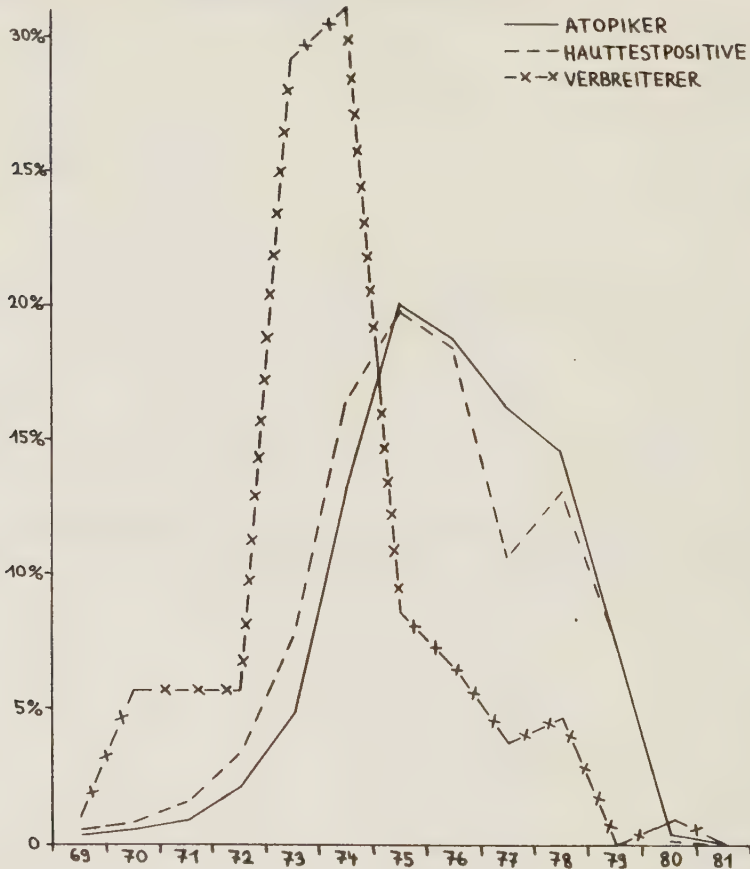


Diagramm der relativen Häufigkeit von Patienten pro Aufnahmejahr für die Gesamtheit von Atopikern sowie für die Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums



Die Gegenüberstellung der Gesamtheit von Atopikern und derjenigen mit positivem Hauttest zeigt keine wesentlichen Unterschiede bezüglich des Aufnahmejahres. Dagegen liegt das durchschnittliche Aufnahmejahr der Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums um etwa zwei Jahre von dem der Gesamtheit von Atopikern. Das in der Regel frühere Aufnahmejahr dieser Teilgruppe wird im zweiten und dritten Diagramm anschaulich dargestellt und erklärt sich aus der erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Befundes von Verbreiterung des Antigenspektrums bei längerer Beobachtung und Kontrolle.

2.3.2. Morbiditätsraten der einzelnen Erkrankungen (incl. Betrachtung der Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums)

ERKRANKUNG	MORBIDITÄTSRATE		
	ATOPIKER	HAUTTESTPOSITIVE	VERBREITERER
POLLINOSE	36,2%	57,5%	91,5%
RHINITIS	83,7%	86,5%	90,6%
KONJUNKTIVITIS	29,0%	43,6%	70,8%
ASTHMA	46,2%	48,0%	40,6%
NEURODERMITIS	5,9%	7,1%	5,7%
URTIKARIA	10,7%	11,0%	7,5%
QUINCKE-ÖDEM	3,0%	3,0%	3,8%
STOMATITIS	1,7%	2,2%	-
ZUNGENBRENNEN	0,8%	1,0%	-
NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE	8,6%	10,4%	9,4%
KONTAKTALLERGIE	10,4%	10,7%	7,5%
ARZNEIMITTEL-ALLERGIE	5,3%	3,9%	-
VAGOTONE MAGEN-DARMS-TÖRUNG	4,9%	3,9%	1,9%
SPAST. OBSTIPATION	1,5%	0,8%	-
COLICA MUCOSA	0,9%	0,9%	0,9%
MIGRÄNE	3,3%	1,9%	1,9%
UROLITHIASIS	1,4%	1,1%	1,9%
DIABETES MELLITUS	1,1%	0,3%	-
ULCUS VENTRICULI SEU DUODENI	1,1%	0,6%	-
CHOLECYSTOPATHIE	1,0%	0,4%	-
HYPERTHYREOSE	0,3%	0,2%	-
COLITIS ULCEROSA	0,2%	0,1%	-

Synopsis der statistisch signifikanten Unterschiede in der Morbiditätsrate zwischen den Hauttestpositiven und den Verbreiterern

ERKRANKUNG	MORBIDITÄTSRATE			
	HAUTTEST-POSITIVE	VERBREITERER	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
POLLINOSE	57,5%	91,5%	45,96	$p < 0,001$
KONJUNKTIVITIS	43,6%	70,8%	28,14	$p < 0,001$

Synopsis der statistisch signifikanten Unterschiede in der Morbiditätsrate zwischen der Gesamtheit von Atopikern und den Hauttestpositiven

ERKRANKUNG	MORBIDITÄTSRATE		PRÜFMASS	IRRIGUS- WAHRSCHEINL.
	ATOPIKER	HAUTTEST- POSITIVE		
POLLINOSE	36,2%	57,5%	155,70	$p < 0,001$
KONJUNKTIVITIS	29,0%	43,6%	79,91	$p < 0,001$
RHINITIS	83,7%	86,5%	4,88	$p < 0,05$

Die Tabelle über die Morbiditätsraten der einzelnen Erkrankungen macht deutlich, daß unser Patientengut hauptsächlich aus Respirationsatopikern bestand.

Die Diagnose der allergischen Rhinitis war im Gesamtmaterial zahlenmäßig am stärksten vertreten. Daneben waren die Pollinose mit ihren Kardinalsymptomen Rhinitis und/oder Konjunktivitis sowie das Bronchialasthma mit oder ohne Pollinose zur Überweisung führende Leitdiagnosen.

Alle übrigen Erkrankungen sind in der Regel als Sekundär Diagnosen aufzufassen.

Bemerkenswert ist, daß unter den hauttestpositiven Patienten Pollinose und Konjunktivitis statistisch hoch signifikant häufiger auftraten als im Gesamtmaterial und daß auch für die allergische Rhinitis noch eine statistisch schwach signifikant erhöhte Morbiditätsrate dieser Teilgruppe nachweisbar war.

Die Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums waren großteils, nämlich in 91,5 % der Fälle, Pollinotiker. Pollinose und Konjunktivitis waren in dieser Teilgruppe statistisch hoch signifikant häufiger als unter der Gesamtheit von Hauttestpositiven; und auch die Morbiditätsrate von allergischer Rhinitis war in dieser Teilgruppe erhöht, wenngleich der Unterschied gegenüber der Gesamtheit von Hauttestpositiven wegen zu geringer Fallzahl keine statistische Signifikanz erreichte.

Alle übrigen Diagnosen, bemerkenswerter Weise auch Asthma bronchiale und Neurodermitis, waren in den Teilgruppen nicht häufiger vertreten als im Gesamtmaterial.

Zur Diskussion der einzelnen Morbiditätsraten sei auf den Abschnitt 2.4.1. verwiesen.

2.3.3. Anteil von positiven Hauttestungen bei den einzelnen Erkrankungen

ERKRANKUNG	ATOPIKER	HAUTTEST POSITIVE	
	n	n	RELATION
POLLINOSE	889	744	83,7%
KONJUNKTIVITIS	712	564	79,2%
STOMATITIS	42	29	69,0%
ZÜNGENBRENNEN	20	13	65,0%
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	211	135	64,0%
NEURODERMITIS	146	92	63,0%
COLICA MUCOSA	21	12	57,1%
ASTHMA	1137	621	54,6%
KONTAKTALLERGIE	255	139	54,5%
RHINITIS	2058	1120	54,4%
URTIKARIA	263	142	54,0%
QUINCKE-ÖDEM	74	39	52,7%
GESAMTGRUPPE	2459	1295	52,7%

Der Anteil von positiven Hauttestungen in unserem Patientengut lag bei 52,7 %. Damit wird deutlich, daß ein beachtlicher Anteil von Patienten atopische Symptome zeigt, ohne positive Reaktionen auf die zu Diagnosezwecken applizierten Allergene aufzuweisen.

Darauf, daß unter den hauttestpositiven Patienten Pollinose und deren Kardinalsymptom Konjunktivitis statistisch hoch signifikant häufiger auftraten als im Gesamtmaterial, wurde bereits im Abschnitt 2.3.2. hingewiesen. Das gleiche Phänomen drückt sich hier darin aus, daß bei Pollinose (83,7 %) und Konjunktivitis (79,2 %) der Anteil von positiven Hauttestungen am höchsten war. Damit werden die für diese Erkrankungen bekannt günstigen Möglichkeiten allergologischer Diagnostik mittels des Hauttestverfahrens bestätigt.

Auch für Asthma bronchiale (54,6 %) und Neurodermitis (63,0 %) lag der Anteil von positiven Hauttestungen innerhalb des relativ breiten Bereiches, der in der Literatur angegeben wird.

2.3.4. Anteil von Antigenpektrumverbreiterern an der Gesamtheit der jeweils Hauttestpositiven bei den einzelnen Erkrankungen

ERKRANKUNG	HAUTTESTPOSITIVE	VERBREITERER	
	n	n	RELATION
KONJUNKTIVITIS	564	75	13,3%
POLLINOSE	744	97	13,0%
QUINCKE-ÖDEM	39	4	10,3%
RHINITIS	1120	96	8,6%
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	135	10	7,4%
ASTHMA	621	43	6,9%
NEURODERMITIS	92	6	6,5%
KONTAKTALLERGIE	139	8	5,8%
URTIKARIA	142	8	5,6%
GESAMTGRUPPE	1295	106	8,2%

Der Anteil der Antigenpektrumverbreiterer unter den hauttestpositiven Patienten lag bei 8,2 %. Dabei ist zu berücksichtigen, daß nur ein Teil des Gesamtmaterials über längere Zeit kontrolliert werden konnte und daß der reale Anteil von Antigenpektrumverbreiterern demnach wesentlich höher zu veranschlagen ist.

Deutlich erhöht war der Anteil von Verbreiterern unter den hauttestpositiven Patienten mit den Erkrankungen Pollinose (13,0 %), Konjunktivitis (13,3 %) und Quincke-Ödem (10,3 %).

Für Pollinose und Konjunktivitis drückt sich dieses Phänomen auch in den bereits im Abschnitt 2.3.2. getroffenen Feststellung aus, daß diese Krankheitsbilder unter den Verbreiterern statistisch hoch signifikant häufiger waren als unter der Gesamtheit von Hauttestpositiven.

2.3.5. Anteil von von dem 14. Lebensjahr Erkrankten bei den einzelnen Erkrankungen (incl. Betrachtung der Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums)

ERKRANKUNG	VOR-14-ERKRANKTE		
	ATOPIKER	HAUTTEST POSITIVE	VERBREITERER
NEURODERMITIS	47,9%	46,7%	33,3%
POLLINOSE	35,0%	35,2%	40,2%
KONJUNKTIVITIS	33,0%	35,8%	44,0%
TONSILLITIS	28,1%	30,9%	53,1%
ASTHMA	27,0%	29,1%	25,6%
BRONCHITIS	26,9%	29,7%	45,2%
LYMPHKNOTEN-SCHWELLUNGEN	26,0%	27,2%	38,1%
NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE	24,2%	22,2%	30,0%
RHINITIS	24,1%	28,7%	42,7%
POLYPOSIS	20,2%	18,9%	
URTIKARIA	17,5%	17,6%	37,5%
KONTAKTALLERGIE	15,3%	19,4%	12,5%
QUINCKE-ÖDEM	14,9%	20,5%	25,0%
STOMATITIS	11,9%	10,3%	
SINUSITIS	10,4%	9,6%	33,3%
ZUNGENBRENNEN	10,0%	7,7%	
ARZNEIMITTEL-ALLERGIE	10,0%	8,0%	
MIGRAINE	7,4%	8,0%	
VAGOTONE MAGEN-DARM-STÖRUNG	6,6%	10,0%	
GESAMTGRUPPE	12,1%	12,4%	18,9%

Synopsis der statistisch signifikanten Unterschiede im Anteil von von dem 14. Lebensjahr Erkrankten zwischen der Gesamtheit von Atopikern und den Verbreiterern

ERKRANKUNG	VOR-14-ERKRANKTE		PRÜFMASS	IRRТУMS-WAHRSCHEINL.
	ATOPIKER	VERBREITERER		
RHINITIS	24,1%	42,7%	15,88	$p < 0,001$
TONSILLITIS	28,1%	53,1%	8,34	$p < 0,01$
SINUSITIS	10,4%	33,3%	4,21	$p < 0,05$
BRONCHITIS	26,9%	45,2%	4,16	$p < 0,05$

In diesem Abschnitt werden die Anteile von anamnestic erhobener kindlicher Manifestation bei den einzelnen Erkrankungen gegenübergestellt.

Zum Vergleich ist der Anteil von 0 - 13-jährigen Patienten unter der Gesamtheit von Atopikern (12,1 %), den Hauttestpositiven (12,4 %) und den Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums (18,9 %) angegeben.

Der mit Abstand höchste Anteil von kindlichem Krankheitsbeginn fand sich bei den Neurodermitikern, was der allgemeinen klinischen Erfahrung eines frühen Einsetzens atopischer Hautmanifestationen entspricht.

Auch Pollinose, Konjunktivitis, Asthma bronchiale, chronische oder rezidivierende Bronchitis, Tonsillitiden und Lymphknotenschwellungen traten relativ häufig in der Kindheit auf.

Dagegen waren Urikaria und Quincke-Ödem, Kontaktallergie, Arzneimittelallergie, Migräne und vagotone Magen-Darm-Störungen vor dem 14. Lebensjahr relativ seltener, was die allgemeine Literaturmeinung bestätigt, daß diese Erkrankungen in der Regel erst im Erwachsenenalter manifestieren.

Beim Vergleich der hauttestpositiven Patienten mit dem Gesamtmaterial von Atopikern ergaben sich bezüglich des Anteils kindlicher Manifestationen bei den einzelnen Erkrankungen keine wesentlichen Abweichungen.

Dagegen unterschieden sich die Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums bezüglich dieses Anteils kindlicher Manifestationen deutlich vom Gesamtkollektiv.

Pollinose und Konjunktivitis als unter den Verbreiterern besonders häufige Diagnosen manifestierten sich in dieser Teilgruppe häufiger in der Kindheit als im Gesamtkollektiv. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant und erklärt sich schon aus dem höheren Anteil von 0 - 13-jährigen Patienten unter den Verbreiterern gegenüber dem Gesamtmaterial.

Dagegen war an den Erkrankungen der lymphatischen Diathese, nämlich Rhinitis, Bronchitis, Sinusitis und Tonsillitis, ein statistisch signifikant erhöhter Anteil von Verbreiterern vor dem 14. Lebensjahr erkrankt. Die auffällige Häufung dieser Erkrankungen in der Kindheit von späteren Verbreiterern weist auf die Bedeutung der insbesondere in der älteren Literatur wiederholt diskutierten lymphatischen Diathese für eine spätere Verbreiterung des Allergenspektrums hin. Als Erklärung bietet sich an, daß Infekte, vor allem durch Viren hervorgerufen, für den Symptomenkomplex der lymphatischen Diathese verantwortlich sind und für eine spätere Verbreiterung des Allergenspektrums Schrittmachenfunktionen übernehmen.

2.3.6. Aufnahmealter (incl. Betrachtung der Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums)

ALTER	ATOPIKER			HAUTTEST POSITIVE			VERBREITERER		
	n	h	h, summ.	n	h	h, summ.	n	h	h, summ.
1 - 5	27	1,1%	1,1%	4	0,3%	0,3%	-	-	-
6 - 10	171	7,0%	8,1%	97	7,5%	7,8%	14	13,2%	13,2%
11 - 15	162	6,6%	14,6%	107	8,3%	16,1%	11	10,4%	23,6%
16 - 20	178	7,2%	21,9%	112	8,6%	24,7%	15	14,2%	37,7%
21 - 25	303	12,3%	34,2%	196	15,1%	39,8%	14	13,2%	50,9%
26 - 30	353	14,4%	48,6%	192	14,8%	54,7%	20	18,9%	69,8%
31 - 35	390	15,9%	64,4%	206	15,9%	70,6%	12	11,3%	81,1%
36 - 40	317	12,9%	77,3%	175	13,5%	84,1%	11	10,4%	91,5%
41 - 45	171	7,0%	84,3%	84	6,5%	90,6%	5	4,7%	96,2%
46 - 50	134	5,4%	89,7%	50	3,9%	94,4%	4	3,8%	100%
51 - 55	95	3,9%	93,6%	33	2,5%	97,0%	-	-	-
56 - 60	55	2,2%	95,8%	16	1,2%	98,2%	-	-	-
61 - 65	49	2,0%	97,8%	14	1,1%	99,3%	-	-	-
66 - 70	35	1,4%	99,2%	5	0,4%	99,7%	-	-	-
71 - 75	13	0,5%	99,8%	4	0,3%	100%	-	-	-
76 - 80	4	0,2%	99,9%	-	-	-	-	-	-
81 - 83	2	0,1%	100%	-	-	-	-	-	-
GESAMT-GRUPPE	2459	100%	100%	1295	100%	100%	106	100%	100%

Statistische Angaben zum Aufnahmealter

	ATOPIKER	HAUTTEST POSITIVE	VERBREITERER
NIEDRIGSTER WERT	1	3	6
HÖCHSTER WERT	83	73	50
ARITHMET. MITTEL	31,47	29,10	24,58
MEDIAN	30,99	28,87	24,50
MODALWERT	34	24	16
SCHIEFE	+0,429	+0,397	+0,212
EXZESS	+0,109	+0,237	-0,750
STANDARDABWEICHUNG	14,46	12,64	11,15
VARIANZ	209,11	159,82	124,30

Histogramm des Aufnahmealters für die Gesamtheit von Atopikern
(relative Häufigkeit pro 5-Jahres-Klasse)

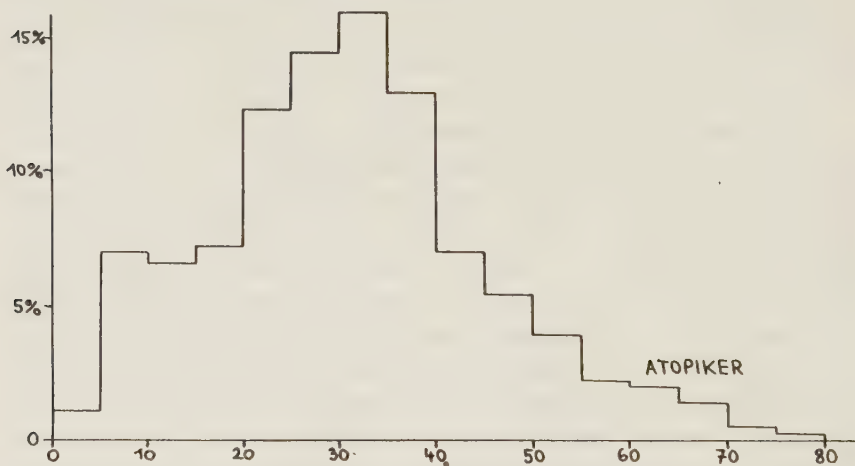


Diagramm des Aufnahmealters für die Gesamtheit von Atopikern sowie für die Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigenpektrums (kumulierte Häufigkeit pro 5-Jahres-Klasse)

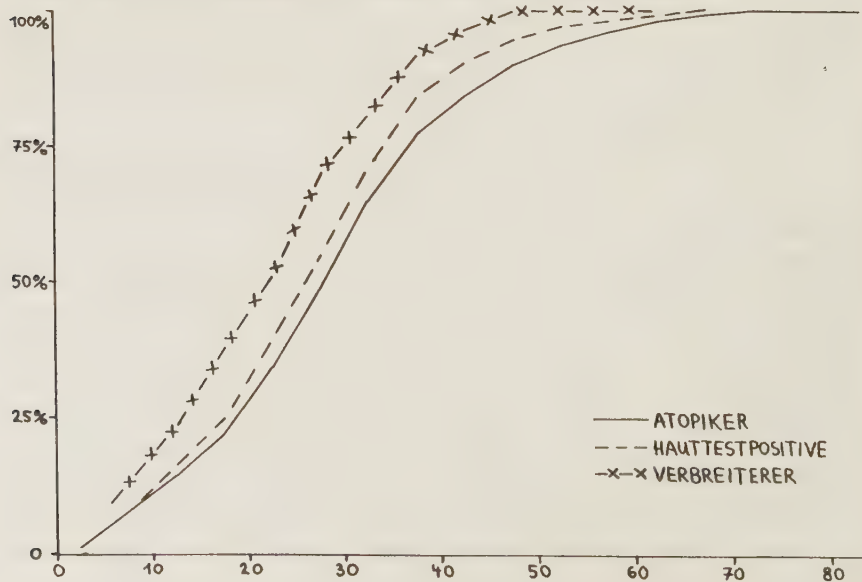
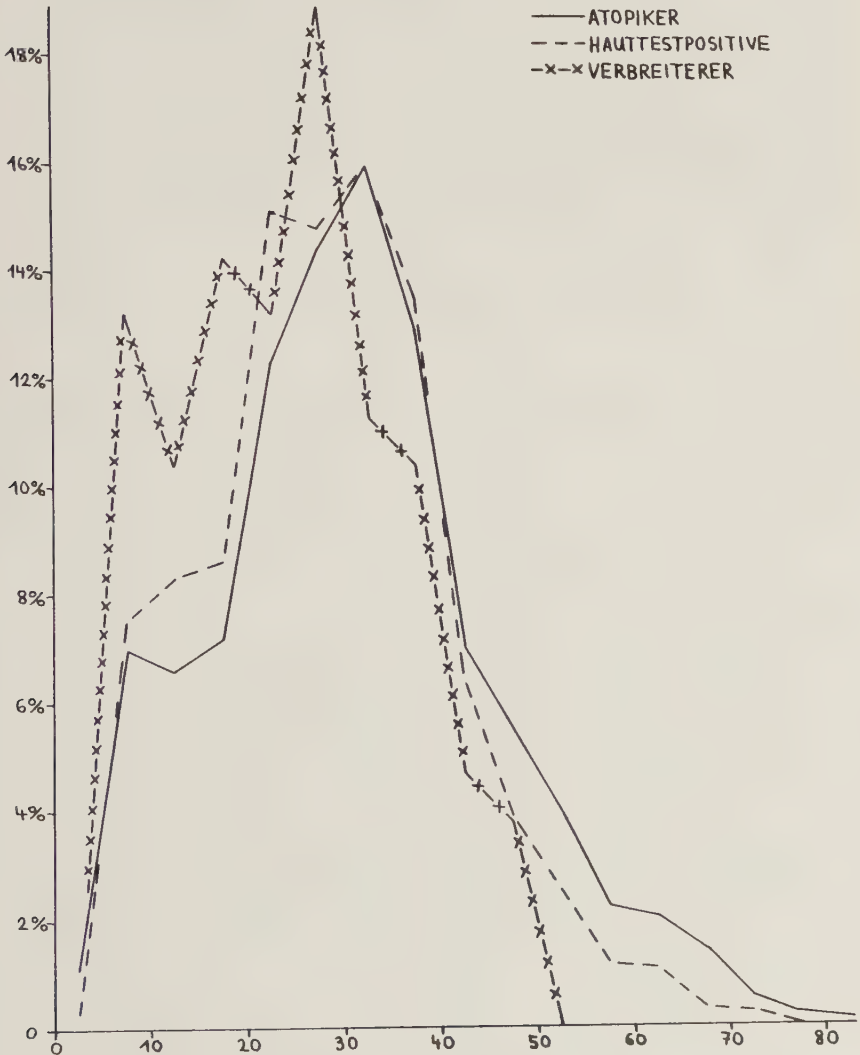


Diagramm des Aufnahmealters für die Gesamtheit von Atopikern sowie für die Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigenpektrums (relative Häufigkeit pro 5-Jahres-Klasse)



Das Aufnahmealter unserer Patienten lag meist zwischen dem 6. und dem 55. Lebensjahr. Nur 1,1 % der Fälle waren jünger als 6 und 6,4 % älter als 55 Jahre.

Wie aus der ersten graphischen Darstellung ersichtlich ist, lag der Häufigkeitsgipfel zwischen dem 21. und dem 40. Lebensjahr.

Das durchschnittliche Aufnahmealter der Patientengruppe mit positiven Hauttests war niedriger als das des Gesamtmaterials, und das der Gruppe mit Verbreiterung des Antigenspektrums war niedriger als das der Gesamtheit von Hauttestpositiven.

Im Diagramm der kumulierten Häufigkeit pro 5-Jahres-Klasse erscheint das niedrigere Aufnahmealter der Hauttestpositiven gegenüber dem Gesamtkollektiv, bzw. der Verbreiterer gegenüber der Gesamtheit von Hauttestpositiven, als Linksverschiebung der entsprechenden Verteilungskurven des Aufnahmealters.

Das Diagramm der relativen Häufigkeit pro 5-Jahres-Klasse zeigt für alle drei Gruppen deutlich linkssteile Verteilungen, d.h. daß gegenüber einer symmetrischen Verteilung mehr Werte auf der linken Seite liegen, die Ausreißer mehr rechts. Diese Abweichung von einer symmetrischen Verteilung kommt im statistischen Kennwert der Schiefe (= Skewness) zum Ausdruck und ist bei der Gesamtheit von Atopikern am stärksten, bei den Verbreiterern am schwächsten ausgeprägt.

Außerdem zeigt die Altersverteilung im Diagramm der relativen Häufigkeit pro 5-Jahres-Klasse eine mäßig erhöhte relative „Gipfligkeit“ für die Gesamtheit von Atopikern und etwas deutlicher für die Hauttestpositiven, d.h. daß die Verteilungen gegenüber der Normalverteilung höher und schmaler sind, was sich in einem positiven Vorzeichen des statistischen Kennwerts Exzess (= Kurtosis) ausdrückt.

Bei der Altersverteilung der Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums ist dagegen eine deutlich erniedrigte relative „Gipfligkeit“ festzustellen, d.h. die Verteilung ist gegenüber der Normalverteilung breiter und flacher, die niedrigsten und höchsten Werte fehlen, der statistische Kennwert Exzess ist negativ.

2.3.7. Geschlecht (incl. Betrachtung der Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums)

GESCHLECHT	ATOPIKER		HAUTTESTPOSITIVE		VERBREITERER	
	n	h	n	h	n	h
m	1057	43,0%	610	47,1%	61	57,5%
w	1402	57,0%	685	52,9%	45	42,5%
m+w	2459	100%	1295	100%	106	100%

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der Geschlechtsverteilung zwischen der Gesamtheit von Atopikern, den Hauttestpositiven und den Verbreiterern

VERGLEICHENE GRUPPEN	m:w	PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
HAUTTESTPOSITIVE ATOPIKER	47,1:52,9 43,0:57,0	5,66	$p < 0,05$
VERBREITERER ATOPIKER	57,5:42,9 43,0:57,0	8,18	$p < 0,01$
VERBREITERER HAUTTESTPOSITIVE	57,5:42,5 47,1:52,9	3,87	$p < 0,05$

In unserem Patientengut mit einem durchschnittlichen Aufnahmealter von 31,47 Jahren überwog das weibliche Geschlecht das männliche, was den Befunden zahlreichen Autoren entspricht, die unter älteren Atopikern eine Prädisposition des weiblichen Geschlechts festgestellt hatten.

In der Gruppe der hauttestpositiven Patienten war der Anteil des männlichen Geschlechts statistisch signifikant höher als im Gesamtmaterial; und unter den Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums war der Anteil des männlichen Geschlechts wiederum statistisch signifikant höher als unter der Gesamtheit von Hauttestpositiven.

Während unter den Patienten mit positiven Hauttests das weibliche Geschlecht noch überwog, waren unter den Verbreiterern die weiblichen Fälle sogar in der Minderzahl.

Zur Erklärung für die unterschiedliche Geschlechtsverteilung in den verglichenen Gruppen ist zum einen auf das im Durchschnitt niedrigere Aufnahmealter der Hauttestpositiven (29,10 Jahre) und der Verbreiterer (24,58 Jahre) hinzuweisen, das auf Grundlage der aus der Literatur bekannten und im Abschnitt 2.4.2.4. belegten Krakenwendigkeit kindlicher

Atopiemanifestationen zu einem relativen Überwiegen männlicher Fälle in den durchschnittlich jüngeren Teilgruppen führen könnte.

Zum anderen ist die statistisch hoch signifikant erhöhte Konbiditätsrate von Pollinose unter Hauttestpositiven (57,5 %) gegenüber dem Gesamtkollektiv (36,2 %) und unter Verbreiterern (91,5 %) gegenüber der Gesamtheit von Hauttestpositiven (57,5 %) zu beachten, die auf Grundlage der aus der Literatur bekannten und im Abschnitt 2.4.1. belegten Prädisposition des männlichen Geschlechts bei Pollinose, insbesondere bei Pollinose mit frühem Krankheitsbeginn, für ein relatives Überwiegen des männlichen Geschlechts in den entsprechend belasteten Teilgruppen verantwortlich sein könnte.

2.4. Spezielle statistische Analysen und Diskussion der Resultate

2.4.1. Darstellung der einzelnen Erkrankungen und Einfluß der jeweils spezifischen familiären Belastung und des Geschlechts

2.4.1.1. Pollinose

Pollinosemorbidität und familiäre Pollinosebelastung

PATIENTEN-GRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
ATOPIKER	POLLINOSE	889	36,2%	274	30,8%
	ANDERE	1570	63,8%	93	5,9%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	367	14,9%
HAUTTEST POSITIVE	POLLINOSE	744	57,5%	239	32,1%
	ANDERE	551	42,5%	41	7,4%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%	280	21,6%
VERBREITERER	POLLINOSE	97	91,5%	31	32,0%
	ANDERE	9	8,5%	1	11,1%
	GESAMTGRUPPE	106	100%	32	30,2%

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der familiären Pollinosebelastung zwischen Pollinotikern und anderen Atopikern, bzw. anderen Hauttestpositiven

VERGLEICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
ATOPIKER	POLLINOSE	30,8%	275,15	$p < 0,001$
	ANDERE	5,9%		
HAUTTEST POSITIVE	POLLINOSE	32,1%	112,35	$p < 0,001$
	ANDERE	7,4%		

Signifikanzbestimmung für den Unterschied der familiären Pollinosebelastung zwischen der Gesamtheit von Atopikern und den Hauttestpositiven, bzw. den Verbreiterern

VERGLEICHENE GRUPPEN	REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
HAUTTEST POSITIVE	21,6%	26,20	$p < 0,001$
ATOPIKER	14,9%		
VERBREITERER	30,2%	16,88	$p < 0,001$
ATOPIKER	14,9%		

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der Morbiditätsrate von Pollinose zwischen der Gesamtheit von Atopikern, den Hauttestpositiven und den Verbreiterern

VERGLICHENE GRUPPEN	MORBIDITÄTS-RATE	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
HAUTTESTPOSITIVE ATOPIKER	57,5% 36,2%	155,70	$p < 0,001$
VERBREITERER ATOPIKER	91,5% 36,2%	129,26	$p < 0,001$
VERBREITERER HAUTTESTPOSITIVE	91,5% 57,5%	45,96	$p < 0,001$

Manifestationsalter der Pollinose und familiäre Pollinosebelastung

PATIENTENGRUPPE	MA	n	h	h, rel.	FAM. BELASTUNG	
					n	ANTEIL
POLLINOSE	VOR 14	311	12,6%	35,0%	117	37,6%
	AB 14	578	23,5%	65,0%	157	27,2%
	GESAMTGRUPPE	889	36,2%	100%	274	30,8%
HAUTTESTPOSITIVE POLLINOSE	VOR 14	262	20,2%	35,2%	104	39,7%
	AB 14	482	37,2%	64,8%	135	28,0%
	GESAMTGRUPPE	744	57,5%	100%	239	32,1%
POLLINOSE MIT VERBREITERUNG	VOR 14	39	36,8%	40,2%	17	43,6%
	AB 14	58	54,7%	59,8%	14	24,1%
	GESAMTGRUPPE	97	91,5%	100%	31	32,0%

Signifikanzbestimmung für den Unterschied der familiären Pollinosebelastung in Abhängigkeit vom Manifestationsalter bei Pollinotikern, bzw. bei hauttestpositiven Pollinotikern

VERGLICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
POLLINOSE	VOR 14	37,6%	9,89	$p < 0,01$
	AB 14	27,2%		
HAUTTESTPOSITIVE POLLINOSE	VOR 14	39,7%	10,10	$p < 0,01$
	AB 14	28,0%		

Geschlechtsbezogene Pollinosemorbidität

PATIENTEN-GRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	m+w		m		w	
		n	h	n	h, rel.	n	h, rel.
ATOPIKER	POLLINOSE	889	36,2%	462	43,7%	427	30,5%
	ANDERE	1570	63,8%	595	56,3%	975	69,5%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	1057	100%	1402	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Morbidität bei Pollinose

VERGLICHENE GRUPPEN		MORBIDITÄTS-RATE	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
POLLINOSE	m	43,7%	42,28	$p < 0,001$
	w	30,5%		

Geschlechtsrelation bei Pollinose und Bezug zu Manifestationsalter und familiärer Pollinosebelastung

	GESCHL.	GESAMTGRUPPE		MIT FAM. BELASTUNG		OHNE FAM. BELASTUNG		RELATIVE FAMILIÄRE BELASTUNG
		n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.	
POLLINOSE	m	462	52,0%	128	46,7%	334	54,3%	27,7%
	w	427	48,0%	146	53,3%	281	45,7%	34,2%
	m+w	889	100%	274	100%	615	100%	30,8%
VOR 14	m	184	59,2%	65	55,6%	119	61,3%	35,3%
	w	127	40,8%	52	44,4%	75	38,7%	40,9%
	m+w	311	100%	117	100%	194	100%	37,6%
AB 14	m	278	48,1%	63	40,1%	215	51,1%	22,7%
	w	300	51,9%	94	59,9%	206	48,9%	31,3%
	m+w	578	100%	157	100%	421	100%	27,2%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und familiärer Pollinosebelastung bei Pollinotikern

VERGLICHENE GRUPPEN		MIT FAM. BELASTUNG	OHNE FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
POLLINOSE	m	46,7%	54,3%	4,08	$p < 0,05$
	w	53,3%	45,7%		

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Manifestationsalter bei Pollinose

VERGLEICHENE GRUPPEN		POLLINOSE		PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
		VOR 14	AB 14		
POLLINOSE	m	59,2%	48,1%	9,48	$p < 0,01$
	w	40,8%	51,9%		

Aufnahmealter der Pollinotiker und Bezug zu Geschlechtszugehörigkeit und familiärer Pollinosebelastung

GESCHLECHT	GESAMTGRUPPE	MIT FAM. BELASTUNG	OHNE FAM. BELASTUNG
m	26,1	24,0	26,9
w	30,7	28,9	31,6
m+w	28,3	26,6	29,0

Die Pollinose, definiert als pollenallergen-bestimmtes, nicht auf ein bestimmtes Symptom beschränktes Krankheitsbild mit typisch saisonalem Verlauf, war eine der häufigsten Leitdiagnosen in unserem Patientengut. Die für diese Erkrankung besonders günstigen Möglichkeiten allergologischer Diagnostik mittels des Hauttestverfahrens zeigen sich in dem beim Vergleich mit den übrigen untersuchten Krankheitsbildern höchsten Anteil positiver Hauttestungen (83,7 %) und in dem statistisch hoch signifikant erhöhten Anteil von Pollinotikern unter Hauttestpositiven (57,5 %) gegenüber dem entsprechenden Anteil am Gesamtkollektiv (36,2 %).

Die Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums waren mit wenigen Ausnahmen (8,5 %) Pollinotiker, so daß sich die Morbiditätsrate dieser Erkrankung unter den Verbreiterern (91,5 %) statistisch hoch signifikant von der unter der Gesamtheit von Hauttestpositiven (57,5 %) unterschied und umgekehrt der Anteil von Verbreiterern unter den hauttestpositiven Pollinotikern (13,0 %) deutlich höher war als der Anteil von Verbreiterern an der Gesamtheit von Hauttestpositiven (8,2 %).

Der Anteil von bereits in der Kindheit auftretenden Manifestationen lag mit 35,0 % der Pollinosefälle höher als bei den meisten übrigen untersuchten Erkrankungen und wurde nur von dem Anteil kindlicher Manifestationen bei Neurodermitis übertroffen.

Damit wurde die Feststellung zahlreicher neuerer Untersuchungen bestätigt, daß die Pollinose häufig bereits in niedrigem Lebensalter einsetzt.

Dieser Anteil von von dem 14. Lebensjahr Manifestierenden war unter den Pollinotikern der Gesamtheit von Atopikern (35,0 %) und unter denen der Gesamtheit von Hauttestpositiven (35,2 %) gleich groß sowie unter den Pollinotikern mit Antigenspektrumverbreiterung (40,2 %) nur in dem Maße erhöht, in dem sich der Anteil 0 - 13jähriger Patienten unter den Verbreiterern (18,9 %) von dem entsprechenden Anteil unter den beiden Vergleichsgruppen (12,1 %, bzw. 12,4 %) unterscheidet.

Die familiäre Pollinosebelastung, die als Indiz einer spezifischen allergischen Diathese gelten kann, war bei Pollinotikern statistisch hoch signifikant größer als bei Patienten ohne Pollinose, was sich sowohl im Gesamtmaterial von Atopikern (30,8 % : 5,9 %) als auch unter den Hauttestpositiven (32,1 % : 7,4 %) nachweisen ließ.

Ein so hoher Anteil spezifisch familiär Belasteter wie bei Pollinose (30,8 %) wurde bei keiner anderen untersuchten Erkrankung gefunden. Diese Tatsache unterstreicht die Bedeutung der spezifischen allergischen Diathese mit gleicher familiärer Organwahl bei diesem Krankheitsbild. In der Gesamtgruppe von Hauttestpositiven, bzw. von Verbreiterern, war die familiäre Pollinosebelastung mit 27,6 %, bzw. 30,2 %, statistisch hoch signifikant erhöht gegenüber der entsprechenden Belastung des Gesamtkollektivs (14,9 %).

Jedoch wiesen die Pollinotiker aus den Gruppen der Verbreiterern, der Hauttestpositiven und des Gesamtmaterials nahezu den gleichen Anteil familiärer Pollinosebelastung auf (32,0 % : 32,1 % : 30,8 %).

Damit ist zu folgern, daß die festgestellten Unterschiede in der familiären Pollinosebelastung der Gesamtgruppen allein den extrem unterschiedlichen Morbiditätsraten von Pollinose in den verglichenen Gruppen geschuldet sind.

Von dem 14. Lebensjahr erkrankte Pollinotiker wiesen gegenüber später manifestierenden eine statistisch signifikant erhöhte familiäre Pollinosebelastung auf, was sich sowohl im Gesamtmaterial von Atopikern (37,6 % : 27,2 %) als auch unter den Hauttestpositiven (39,7 % : 28,0 %) nachweisen ließ.

Damit wird der in der Literatur umstrittene Einfluß der familiären Belastung auf das Manifestationsalter für unser Material von Pollinotikern belegt.

In der Kindheit manifestierende Pollinotiker aus der Gruppe der Verbreiterern waren häufiger familiär mit Pollinose belastet (43,6 %) als in der

Kindheit manifestierende Pollinotiker unter der Gesamtheit von Atopikern (37,6 %), bzw. Hauttestpositiven (39,7 %).

Dieser Trend blieb jedoch wegen zu geringer Fallzahl ohne statistische Signifikanz und kann daher keinen Anlaß zu ableitenden Folgerungen geben. Während im Gesamtmaterial von Atopikern das weibliche Geschlecht im Verhältnis 57,0 % : 43,0 % überwog, fand sich unter den Pollinotikern eine Umkehrung der Geschlechtsrelation (48,0 % : 52,0 %).

Die Morbiditätsrate von Pollinose war unter den männlichen Atopikern mit 43,7 % statistisch hoch signifikant größer als unter den weiblichen mit 30,5 %. Damit wird die in der Literatur häufig angegebene Prädisposition des männlichen Geschlechts bei Pollinose eindrucksvoll bestätigt.

Von dem 14. Lebensjahr manifestierende Pollinotiker waren in 59,2 % der Fälle männlichen Geschlechts, danach manifestierende jedoch nur in 48,1 %. Der Unterschied war statistisch signifikant und zeigt die Abhängigkeit des Manifestationsalters von der Geschlechtszugehörigkeit.

Von dem 14. Lebensjahr überwogen die männlichen Pollinotiker, danach die weiblichen, was die von VON PFAUNDLER (1940) postulierte Poikilotropie der Atopien für unser Material von Pollinotikern belegt.

Während sich unter den Pollinotikern ohne spezifische familiäre Belastung das weibliche Geschlecht im Verhältnis 45,7 % : 54,3 % in der Minderzahl befand, war es unter den familiär spezifisch belasteten Pollinotikern im Verhältnis 53,3 % : 46,7 % in der Überzahl.

Die relative familiäre Belastung von weiblichen Pollinotikern lag bei 34,2 %, die von männlichen bei 27,7 %.

Der Unterschied war statistisch signifikant und trat sowohl in der Gruppe der frühmanifestierenden Pollinotiker auf als auch in der Gruppe der spätmanifestierenden.

Der damit geführte Nachweis einer statistisch signifikant erhöhten familiären Belastungsrate weiblicher Pollinotiker gegenüber männlichen ist als Beweis dafür aufzufassen, daß der CARTER-Effekt auch bei der Pollinose auftritt.

Wie bei der von CARTER (1965) untersuchten Pylorusstenose der Säuglinge ist auch bei der Pollinose das seltener befallene Geschlecht häufiger mit einer entsprechenden Erkrankung unter nahen Verwandten spezifisch belastet.

Das Modell einer multifaktoriellen Vererbung mit Schwellenwert-Effekt, deren manifestationsbestimmender Schwellenbereich geschlechtsspezifisch

an verschiedenen Stellen liegt, so daß Kranke des seltener erkrankten Geschlechts durchschnittlich eine höhere genetische Belastung aufweisen als Kranke des häufiger erkrankten Geschlechts, gewinnt damit auch für die Pollinose als atopische Leitdiagnose an Wahrscheinlichkeit. Das durchschnittliche Aufnahmealter der Pollinotiker war mit 28,3 Jahren niedriger als das des Gesamtmaterials (31,47 Jahre), was sich aus dem in der Regel relativ frühen Auftreten pollinotischer Manifestationen erklärt. Das durchschnittliche Aufnahmealter von Pollinotikern mit spezifischer familiärer Belastung (26,6 Jahre) war niedriger als das von Pollinotikern ohne solche familiäre Belastung (29,0 Jahre), das von männlichen Pollinotikern (26,1 Jahre) war niedriger als das von weiblichen (30,7 Jahre). Damit wird die oben erhobene Feststellung eines Einflusses von familiärer Belastung und Geschlechtszugehörigkeit auf das Manifestationsalter gestützt.

2.4.1.2. Allergische Rhinitis

Morbidität der allergischen Rhinitis und familiäre Rhinitisbelastung

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
ATOPIKER	ALLERGISCHE RHINITIS	2058	83,7%	121	5,9%
	ANDERE	401	16,3%	2	0,5%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	123	5,0%
HAUTTEST POSITIVE	ALLERGISCHE RHINITIS	1120	86,5%	56	5,0%
	ANDERE	175	13,5%	-	-
	GESAMTGRUPPE	1295	100%	56	4,3%
VERBREITERER	ALLERGISCHE RHINITIS	96	90,6%	1	
	ANDERE	10	9,4%	-	
	GESAMTGRUPPE	106	100%	-	

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der familiären Rhinitisbelastung zwischen allergischen Rhinitikern und anderen Atopikern, bzw. anderen Hauttestpositiven

VERGLEICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
ATOPIKER	ALLERGISCHE RHINITIS	5,9%	19,33	$p < 0,001$
	ANDERE	0,5%		
HAUTTEST POSITIVE	ALLERGISCHE RHINITIS	5,0%	7,98	$p < 0,01$
	ANDERE	-		

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der Morbiditätsrate von allergischer Rhinitis zwischen der Gesamtheit von Atopikern und den Hauttestpositiven

VERGLEICHENE GRUPPEN	MORBIDITÄTS-RATE	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
HAUTTEST POSITIVE	86,5%	4,88	$p < 0,05$
ATOPIKER	83,7%		

Manifestationsalter der allergischen Rhinitis und familiäre Rhinitisbelastung

PATIENTENGRUPPE	PA	n	h	n, rel.	FAM. BELASTUNG	
					n	ANTEIL
ALLERGISCHE RHINITIS	VOR 14	497	20,2%	24,1%	39	7,8%
	AB 14	1561	63,5%	75,9%	82	5,3%
	GESAMTGRUPPE	2058	83,7%	100%	121	5,9%
HAUTTESTPOSITIVE ALLERGISCHE RHINITIS	VOR 14	321	24,8%	28,7%	15	
	AB 14	799	61,7%	71,3%	41	
	GESAMTGRUPPE	1120	86,5%	100%	56	
ALLERGISCHE RHINITIS MIT VERBREITERUNG	VOR 14	41	38,7%	42,7%	1	
	AB 14	55	51,9%	57,3%	-	
	GESAMTGRUPPE	96	90,6%	100%	1	

Signifikanzbestimmung für den Unterschied der familiären Rhinitisbelastung in Abhängigkeit vom Manifestationsalter bei allergischen Rhinitikern

VERGLICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
ALLERGISCHE RHINITIS	VOR 14	7,8%	4,13	$p < 0,05$
	AB 14	5,3%		

Signifikanzbestimmung für den Unterschied im Anteil von Vor-14-Erkrankten mit allergischer Rhinitis zwischen der Gesamtheit von Atopikern, den Hauttestpositiven und den Verbreiterern

VERGLICHENE GRUPPEN	VOR-14- RHINITIS	PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
HAUTTESTPOSITIVE ATOPIKER	28,7%	7,49	$p < 0,01$
	24,1%		
VERBREITERER ATOPIKER	42,7%	15,88	$p < 0,001$
	24,1%		
VERBREITERER HAUTTESTPOSITIVE	42,7%	7,69	$p < 0,01$
	28,7%		

Geschlechtsrelation bei allergischer Rhinitis und Bezug zu Manifestationsalter und familiärer Rhinitisbelastung

	GESCHL.	GESAMTGRUPPE		MIT FAM. BELASTUNG		OHNE FAM. BELASTUNG		RELATIVE FAMILIÄRE BELASTUNG
		n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.	
ALLERGISCHE RHINITIS	m	886	43,7%	50	41,3%	836	43,2%	5,6%
	w	1172	56,9%	71	58,7%	1101	56,8%	6,1%
	m+w	2058	100%	121	100%	1937	100%	5,9%
VOR 14	m	266	53,5%	17	43,6%	249	54,4%	6,4%
	w	231	46,5%	22	56,4%	209	45,6%	9,5%
	m+w	497	100%	39	100%	458	100%	7,8%
AB 14	m	620	39,7%	33	40,2%	587	39,7%	5,3%
	w	941	60,3%	49	59,8%	892	60,3%	5,2%
	m+w	1561	100%	82	100%	1479	100%	5,3%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Manifestationsalter bei allergischer Rhinitis

VERGLEICHENE GRUPPEN		ALLERGISCHE RHINITIS		PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
		VOR 14	AB 14		
ALLERGISCHE RHINITIS	m	53,5%	39,7%	28,73	$p < 0,001$
	w	46,5%	60,3%		

Aufnahmealter bei allergischer Rhinitis und Bezug zu Geschlechtszugehörigkeit und familiärer Rhinitisbelastung

GESCHLECHT	GESAMTGRUPPE	MIT FAM. BELASTUNG	OHNE FAM. BELASTUNG
m	28,7	26,1	28,9
w	33,2	29,5	33,4
m+w	31,3	28,1	31,5

Die allergische Rhinitis, in unserer Untersuchung mit allein symptomatologisch orientierter, weiter Fassung des Krankheitsbildes und Subsumtion von saisonalen und perennialen Formen, von Rhinitis pollinotica und Rhinitis vasomotorica, war in dem untersuchten Krankengut mit 83,7 % der Fälle die mit Abstand häufigste Diagnose.

Die Morbiditätsrate der allergischen Rhinitis war unter den Teilgruppen

der Hauttestpositiven mit 86,5 %, bzw. der Verbreiteren mit 90,6 %, noch höher als im Gesamtkollektiv (83,7 %), jedoch war eine statistische Signifikanz wegen zu geringer Fallzahl der Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums nur für den Unterschied in der Morbiditätsrate zwischen den Hauttestpositiven und der Gesamtheit von Atopikern nachweisbar. Die unter Hauttestpositiven und noch deutlicher unter Verbreiterern erhöhte Rhinitismorbidität erklärt sich jedoch bereits aus der in diesen Teilgruppen extrem erhöhten Morbiditätsrate von Pollinose, deren häufigstes Kardinalsymptom ja die allergische Rhinitis ist.

Zwar war die spezifische familiäre Belastung der Rhinitiker durch eine gleichartige Erkrankung unter nahen Verwandten mit 5,9 % der Fälle längst nicht so hoch wie die familiäre Pollinosebelastung der Pollinotiker mit 30,8 %, jedoch war die familiäre Rhinitisbelastung bei Rhinitikern (5,9 %) statistisch hoch signifikant größer als bei Patienten ohne Rhinitis (0,5 %), was auf eine allergische Diathese mit familiär gleicher Organwahl auch bei den erkrankten Rhinitikern hinweist.

Auch der Anteil von Manifestationen vor dem 14. Lebensjahr war bei der allergischen Rhinitis (24,1 %) deutlich niedriger als bei der Pollinose (35,0 %). Damit wird die der allgemeinen klinischen Erfahrung entsprechende Tatsache deutlich, daß die pollinotische Form der Rhinitis nicht nur eine höhere familiäre Belastungsrate, sondern auch einen früheren Krankheitsbeginn aufweist als andere Formen der allergischen Rhinitis. Vor dem 14. Lebensjahr erkrankte Rhinitiker wiesen gegenüber später manifestierenden eine statistisch signifikant erhöhte familiäre Rhinitisbelastung auf (7,8 % : 5,3 %), womit auch für die Rhinitis der in der Literatur umstrittene Einfluß der spezifischen familiären Belastung auf das Manifestationsalter bestätigt wird.

Der Anteil von Manifestationen vor dem 14. Lebensjahr war unter den Rhinitikern mit Verbreiterung des Antigenspektrums (42,7 %) statistisch signifikant größer als unter den Rhinitikern der Gesamtheit von Atopikern (24,1 %), bzw. der Gesamtheit von Hauttestpositiven (28,7 %).

Berücksichtigt man noch zusätzlich die erhöhte Morbiditätsrate von Rhinitis unter den Verbreiterern gegenüber den beiden Vergleichsgruppen, so ist festzuhalten, daß spätere Verbreiterer signifikant häufiger in der Kindheit an Rhinitis erkranken als Patienten mit konstantem Antigen-spektrum. Dieses Phänomen ist sicherlich im Zusammenhang mit der bereits im Abschnitt 2.3.5. diskutierten Bedeutung der lymphatischen Diathese

für eine spätere Verbreiterung des Allergenspektrums zu sehen, wobei Infekte, insbesondere solche viraler Art, die Symptomatik bedingen oder unterhalten und gleichzeitig eine Triggerfunktion für die Verbreiterung des Antigenspektrums übernehmen könnten.

Daß der Anteil von kindlichen Manifestationen unter den Rhinitikern der Gesamtheit von Hauttestpositiven (28,7 %) gegenüber dem entsprechenden Anteil unter den Rhinitikern des Gesamtkollektivs (24,1 %) ebenfalls statistisch signifikant erhöht war, findet eine einfache Erklärung darin, daß die Gruppe von Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums unter den Hauttestpositiven gegenüber dem Gesamtmaterial überrepräsentiert war und demnach unter den ersteren einen statistisch wirksameren Einfluß hatte als unter den letzteren.

Die Geschlechtsrelation bei der allergischen Rhinitis mit einem Verhältnis von Frauen zu Männern wie 56,9 % : 43,1 % entsprach der Geschlechtsrelation im Gesamtkollektiv (57,0 % : 43,0 %).

Die Morbiditätsrate der allergischen Rhinitis war demnach bei beiden Geschlechtern gleich.

Bei Aufschlüsselung nach dem Manifestationsalter zeigt sich jedoch, daß unter den von dem 14. Lebensjahr manifestierenden Rhinitikern das männliche Geschlecht im Verhältnis 53,5 % : 46,5 % überwog, während es sich unter den später manifestierenden Rhinitikern im Verhältnis 39,7 % : 60,3 % in der Minderzahl befand.

Die Abhängigkeit des Manifestationsalters von der Geschlechtszugehörigkeit war statistisch hoch signifikant.

Wie bei der Pollinose überwog auch bei der allergischen Rhinitis von dem 14. Lebensjahr das männliche Geschlecht, danach das weibliche. Das Postulat VON PFAUNDLERS (1940) einer Poikilotropie der Atopien, nämlich einer Androtropie in der Kindheit und einer Gynökotropie im Erwachsenenalter, konnte damit auch für unser Material von Rhinitikern bestätigt werden.

Die familiäre Rhinitisbelastung war unter den im Erwachsenenalter manifestierenden Rhinitikern beim männlichen und weiblichen Geschlecht mit 5,3 %, bzw. 5,2 %, nahezu gleich hoch.

Dagegen war unter den Rhinitikern mit Manifestation von dem 14. Lebensjahr diese spezifische familiäre Belastung bei den häufiger an allergischer Rhinitis erkrankten Knaben mit 6,4 % deutlich niedriger als bei den seltener erkrankten Mädchen mit 9,5 %.

Während sich bei den frühmanifestierenden Rhinitikern ohne diese spezifische familiäre Belastung das weibliche Geschlecht im Verhältnis 45,6 % : 54,4 % in der Minderzahl befand, war es unter den frühmanifestierenden Rhinitikern mit spezifischer familiärer Belastung im Verhältnis 56,4 % : 43,6 % in der Überzahl.

Der CARTER-Effekt, d.h. die durchschnittlich höhere familiäre Belastung von Erkrankten des seltener befallenen Geschlechts, trat demnach nicht nur bei Pollinose auf, wie im vorausgehenden Abschnitt gezeigt, sondern auch bei den frühmanifestierenden Rhinitikern. •

Damit gewinnt das Modell einer multifaktoriellen Vererbung mit Schwellenwert-Effekt, deren manifestationsbestimmenden Schwellenbereich geschlechtsspezifisch an verschiedenen Stellen liegt, auch für diese Patientengruppe an Wahrscheinlichkeit.

Das durchschnittliche Aufnahmealter der Rhinitiker war mit 31,3 Jahren nahezu genauso hoch wie das des Gesamtkollektivs (31,47 Jahre), was in Anbetracht der hohen Rhinitismorbiditätsrate des Gesamtmaterials nicht anders zu erwarten war.

Das durchschnittliche Aufnahmealter von Rhinitikern mit spezifischer familiärer Belastung (28,1 Jahre) war niedriger als das von Rhinitikern ohne eine solche familiäre Belastung (31,5 Jahre), das von männlichen Rhinitikern (28,7 Jahre) war niedriger als das von weiblichen (33,2 Jahre). Diese Befunde stützen den oben geführten Nachweis eines Einflusses von familiärer Belastung und Geschlechtszugehörigkeit auf das Manifestationsalter bei allergischer Rhinitis.

2.4.1.3. Rezidivierende Konjunktivitis

Morbidität der rezidivierenden Konjunktivitis und familiäre Konjunktivitisbelastung

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
ATOPIKER	REZIDIVIERENDE KONJUNKTIVITIS	712	29,0%	5	0,7%
	ANDERE	1747	71,0%	1	0,1%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	6	0,2%
HAUTTESTPOSITIVE	REZIDIVIERENDE KONJUNKTIVITIS	564	43,6%	3	0,5%
	ANDERE	731	56,4%	1	0,1%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%	4	0,3%
VERBREITERER	REZIDIVIERENDE KONJUNKTIVITIS	75	70,8%	-	
	ANDERE	31	29,2%	-	
	GESAMTGRUPPE	106	100%	-	

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der familiären Konjunktivitisbelastung zwischen Patienten mit rezidivierender Konjunktivitis und anderen Atopikern

VERGLEICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
ATOPIKER	REZIDIVIERENDE KONJUNKTIVITIS	0,7%	6,20	$p < 0,05$
	ANDERE	0,1%		

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der Morbiditätsrate von rezidivierender Konjunktivitis zwischen der Gesamtheit von Atopikern, den Hauttestpositiven und den Verbreiterern

VERGLEICHENE GRUPPEN	MORBIDITÄTS-RATE	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
HAUTTESTPOSITIVE	43,6%	79,91	$p < 0,001$
ATOPIKER	29,0%		
VERBREITERER	70,8%	81,53	$p < 0,001$
ATOPIKER	29,0%		
VERBREITERER	70,8%	28,14	$p < 0,001$
HAUTTESTPOSITIVE	43,6%		

Manifestationsalter der rezidivierenden Konjunktivitis und familiäre Konjunktivitisbelastung

PATIENTENGRUPPE	PA	n	h	h, rel.	FAM. BELASTUNG	
					n	ANTEIL
REZIDIVIERENDE KONJUNKTIVITIS	VOR 14	235	9,6%	33,0%	3	1,3%
	AB 14	477	19,4%	67,0%	2	0,4%
	GESAMTGRUPPE	712	29,0%	100%	5	0,7%
HAUTTESTPOSITIVE REZIDIVIERENDE KONJUNKTIVITIS	VOR 14	202	15,6%	35,8%	2	
	AB 14	362	28,0%	64,2%	1	
	GESAMTGRUPPE	564	43,6%	100%	3	
REZIDIVIERENDE KONJUNKTIVITIS MIT VERBREITERUNG	VOR 14	33	31,1%	44,0%	-	
	AB 14	42	39,6%	56,0%	-	
	GESAMTGRUPPE	75	70,8%	100%	-	

Geschlechtsbezogene Morbidität der rezidivierenden Konjunktivitis

PATIENTEN-GRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	m+w		m		w	
		n	h	n	h, rel.	n	h, rel.
ATOPIKER	REZIDIVIERENDE KONJUNKTIVITIS	712	29,0%	364	34,4%	348	24,8%
	ANDERE	1747	71,0%	693	65,6%	1054	75,2%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	1057	100%	1402	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Morbidität bei rezidivierender Konjunktivitis

VERGLICHENE GRUPPEN		MORBIDITÄTS-RATE	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
REZIDIVIERENDE KONJUNKTIVITIS	m	34,4%	26,62	$p < 0,001$
	w	24,8%		

Geschlechtsrelation bei rezidivierender Konjunktivitis und Bezug zum Manifestationsalter

GESCHLECHT	KONJUNKTIVITIS		VOR 14		AB 14	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
m	364	51,1%	145	61,7%	219	45,9%
w	348	48,9%	90	38,3%	258	54,1%
m+w	712	100%	235	100%	477	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Manifestationsalter bei rezidivierender Konjunktivitis

VERGLEICHENE GRUPPEN		KONJUNKTIVITIS		PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
		VOR 14	AB 14		
REZIDIVIERENDE KONJUNKTIVITIS	m	61,7%	45,9%	15,08	$p < 0,001$
	w	38,3%	54,1%		

Aufnahmealter bei rezidivierender Konjunktivitis und Bezug zu Geschlechtszugehörigkeit und familiärer Konjunktivitisbelastung

GESAMTGRUPPE	m	w	MIT FAM. BELASTUNG	OHNE FAM. BELASTUNG
28,5	25,6	31,6	25,6	28,5

Die rezidivierende Konjunktivitis als in unserem Patientengut in der Regel allergisches Krankheitsbild trat meist als Kardinalsymptom der Pollinose auf. Daß jedoch ein beachtlicher Teil der Pollinotiker ohne konjunktivitisches Symptomatik blieb, kommt durch den im Gesamtmaterial festgestellten Unterschied der Morbiditätsraten von Pollinose (36,2 %) und Konjunktivitis (29,0 %) zum Ausdruck.

Wie bei den Patienten mit Pollinose waren auch bei denen mit rezidivierender Konjunktivitis die Möglichkeiten allergologischer Diagnostik besonders günstig. Das zeigt sich in der statistisch hoch signifikant erhöhten Morbiditätsrate von Konjunktivitis in der Gruppe der Hauttestpositiven (43,6 %) gegenüber dem Gesamtkollektiv (29,0 %) sowie umgekehrt in dem deutlich erhöhten Anteil positiver Hauttestungen unter Patienten mit Konjunktivitis (79,2 %) gegenüber dem Gesamtmaterial (52,7 %).

Da die Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums mit wenigen Ausnahmen (8,5 %) Pollinotiker waren, unterschied sich auch die Morbiditätsrate der meist als Kardinalsymptom von Pollinose auftretenden Konjunktivitis unter den Verbreiterern (70,8 %) statistisch hoch signifikant von der unter der Gesamtheit von Hauttestpositiven (43,6 %).

Umgekehrt war der Anteil von Verbreiterern unter den Hauttestpositiven Patienten mit Konjunktivitis (13,3 %) deutlich höher als der Anteil von Verbreiterern an der Gesamtheit von Hauttestpositiven (8,2 %).

Patienten mit rezidivierender Konjunktivitis waren statistisch signifikant häufiger familiär spezifisch belastet als Patienten ohne Konjunktivitis.

titivitis (0,7 % : 0,1 %).

Wie für Pollinose und allergische Rhinitis ließ sich damit auch für die rezidivierende Konjunktivitis eine spezifische allergische Diathese mit familiär gleichen Organwahl nachweisen.

Der Anteil von bereits in der Kindheit auftretenden Manifestationen lag mit 33,0 % der Fälle von rezidivierender Konjunktivitis ähnlich hoch wie bei der Pollinose (35,0 %) und damit deutlich höher als bei den meisten übrigen untersuchten Erkrankungen.

Wie bei der Pollinose war der Anteil von vor dem 14. Lebensjahr Manifestierenden unter den Patienten mit Konjunktivitis im Gesamtmaterial (33,0 %) und bei den Hauttestpositiven (35,8 %) etwa gleich groß sowie unter den Patienten mit Konjunktivitis aus der Gruppe der Verbreiterten (44,0 %) nur in dem Maße erhöht, in dem sich der Anteil 0 - 13-jährigen Patienten unter den Verbreiterten (18,9 %) von dem entsprechenden Anteil unter den beiden Vergleichsgruppen (12,1 %, bzw. 12,4 %) unterscheidet. Patienten mit rezidivierender Konjunktivitis vor dem 14. Lebensjahr wiesen gegenüber später manifestierenden eine erhöhte spezifische familiäre Belastung auf (1,3 % : 0,4 %). Jedoch ergab sich wegen zu geringer Fallzahl von familiär spezifisch belasteten Patienten mit Konjunktivitis für den Einfluß der familiären Belastung auf das Manifestationsalter keine statistische Signifikanz, wie sie bei Pollinose und allergischer Rhinitis gefunden wurde.

Während im Gesamtmaterial von Atopikern das weibliche Geschlecht im Verhältnis 57,0 % : 43,0 % bevorzugt war, fand sich unter den Patienten mit rezidivierender Konjunktivitis eine Umkehrung der Geschlechtsrelation (48,9 % : 51,1 %).

Die Morbiditätsrate von Konjunktivitis war unter den männlichen Atopikern mit 34,4 % statistisch hoch signifikant größer als unter den weiblichen mit 24,8 %. Dieser Befund entspricht dem bei Pollinose und bestätigt die in der Literatur wiederholt angegebene und aus der Klinik bekannte Prädisposition des männlichen Geschlechts bei diesen Diagnosen.

Unter den vor dem 14. Lebensjahr manifestierenden Patienten mit rezidivierender Konjunktivitis überwog das männliche Geschlecht im Verhältnis 61,7 % : 38,3 %, während es sich unter den später manifestierenden Patienten mit rezidivierender Konjunktivitis im Verhältnis 45,9 % : 54,1 % in der Minderzahl befand.

Die Abhängigkeit des Manifestationsalters von der Geschlechtszugehörig-

keit war statistisch hoch signifikant.

Wie bei Pollinose und allergischer Rhinitis überwog auch bei der rezidivierenden Konjunktivitis vor dem 14. Lebensjahr das männliche Geschlecht, danach das weibliche, so daß die von VON PFÄNDLER (1940) postulierte Wechselwendigkeit der Atopien auch für diese Diagnose bestätigt wurde. Das durchschnittliche Aufnahmealter der Patienten mit rezidivierender Konjunktivitis war mit 28,5 Jahren genauso wie das der Pollinotiker (28,3 Jahre) deutlich niedriger als das des Gesamtmaterials (31,47 Jahre), was sich aus dem in der Regel relativ frühen Auftreten dieser allergischen Manifestationen erklärt.

Das durchschnittliche Aufnahmealter von Patienten mit rezidivierender Konjunktivitis war unter denen mit spezifischer familiärer Belastung (25,6 Jahre) niedriger als unter denen ohne eine solche familiäre Belastung (28,5 Jahre), das von männlichen Patienten mit Konjunktivitis (25,6 Jahre) war niedriger als das von weiblichen (31,6 Jahre).

Damit wird auch für die Patienten mit Konjunktivitis die Annahme gestützt, daß familiäre Belastung und Geschlechtszugehörigkeit einen Einfluß auf das Manifestationsalter haben.

2.4.1.4. Asthma bronchiale

Morbidität des Asthma bronchiale und familiäre Asthmabelastung

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
ATOPIKER	ASTHMA BRONCHIALE	1137	46,2%	195	17,2%
	ANDERE	1322	53,8%	67	5,1%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	262	10,7%
HAUTTESTPOSITIVE	ASTHMA BRONCHIALE	621	48,0%	109	17,6%
	ANDERE	674	52,0%	37	5,5%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%	146	11,3%
VERBREITERER	ASTHMA BRONCHIALE	43	40,6%	7	16,3%
	ANDERE	63	59,4%	6	9,5%
	GESAMTGRUPPE	106	100%	13	12,3%

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der familiären Asthmabelastung zwischen Asthmatikern und anderen Atopikern, bzw. anderen Hauttestpositiven

VERGLEICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
ATOPIKER	ASTHMA BRONCHIALE	17,2%	92,47	$p < 0,001$
	ANDERE	5,1%		
HAUTTEST-POSITIVE	ASTHMA BRONCHIALE	17,6%	45,82	$p < 0,001$
	ANDERE	5,5%		

Manifestationsalter des Asthma bronchiale und familiäre Asthmabelastung

PATIENTENGRUPPE	MA	n	h	h, rel.	FAM. BELASTUNG	
					n	ANTEIL
ASTHMA BRONCHIALE	VOR 14	307	12,5%	27,0%	56	18,2%
	AB 14	830	33,8%	73,0%	139	16,7%
	GESAMTGRUPPE	1137	46,2%	100%	195	17,2%
HAUTTESTPOSITIVE ASTHMA BRONCHIALE	VOR 14	181	14,0%	29,1%	38	21,0%
	AB 14	440	34,0%	70,9%	71	16,1%
	GESAMTGRUPPE	621	48,0%	100%	109	17,6%
ASTHMA BRONCHIALE MIT VERBREITERUNG	VOR 14	11	10,4%	25,6%	3	27,3%
	AB 14	32	30,2%	74,4%	4	12,5%
	GESAMTGRUPPE	43	40,6%	100%	7	16,3%

Geschlechtsrelation bei Asthma bronchiale und Bezug zu Manifestationsalter und familiärer Asthmabelastung

	GESCHL.	GESAMTGRUPPE		MIT FAM. BELASTUNG		OHNE FAM. BELASTUNG		RELATIVE FAMILIÄRE BELASTUNG
		n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.	
ASTHMA BRONCHIALE	m	475	41,8%	73	37,4%	402	42,7%	15,4%
	w	662	58,2%	122	62,6%	540	57,3%	18,4%
	m+w	1137	100%	195	100%	942	100%	17,2%
VOR 14	m	158	51,5%	22	39,3%	136	54,2%	13,9%
	w	149	48,5%	34	60,7%	115	45,8%	22,8%
	m+w	307	100%	56	100%	251	100%	18,2%
AB 14	m	317	38,2%	51	36,7%	266	38,5%	16,1%
	w	513	61,8%	88	63,3%	425	61,5%	17,2%
	m+w	830	100%	139	100%	691	100%	16,7%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Manifestationsalter bei Asthma bronchiale

VERGICHENE GRUPPEN		ASTHMA BRONCHIALE		PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
		VOR 14	AB 14		
ASTHMA BRONCHIALE	m	51,5%	38,2%	15,69	$p < 0,001$
	w	48,5%	61,8%		

Aufnahmealter bei Asthma bronchiale und Bezug zu Geschlechtszugehörigkeit und familiärer Asthmabelastung

GESCHLECHT	GESAMTGRUPPE	MIT FAM. BELASTUNG	OHNE FAM. BELASTUNG
m	29,0	33,0	28,3
w	34,4	32,6	34,8
m+w	32,2	32,8	32,0

Das Asthma bronchiale, definiert als anfallsweise auftretende Atemnot bronchialen Ursprungs und in unserer Untersuchung wegen der häufigen Differenzierungsschwierigkeiten ohne Trennung von extrinsic und intrinsic Formen, war mit 46,2 % der Fälle eine der häufigsten Leitdiagnosen in unserem Material von Atopikern.

Die Morbiditätsrate von Asthma bronchiale war unter den Patienten mit

positiven Hauttests (48,0 %), bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums (40,6 %), nicht signifikant verschieden von der im Gesamtkollektiv (46,2 %).

Der Anteil von Hauttestpositiven unter den Asthmatikern (54,6 %) entsprach etwa dem von Hauttestpositiven im Gesamtmaterial (52,7 %) und lag in dem weiten Bereich, der in der Literatur angegeben wird.

Der Anteil von Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums an der Gesamtheit von hauttestpositiven Asthmatikern (6,9 %) war deutlich niedriger als der Anteil von Verbreiterern an der Gesamtheit von hauttestpositiven Pollinotikern (13,0 %), was der extrem unterschiedlichen Morbiditätsrate der beiden Krankheitsbilder in der Teilgruppe der Verbreiterer von 40,6 %, bzw. 91,5 %, entspricht.

Im Gegensatz zu den Pollinotikern wiesen also die Astmatiker im Vergleich zum Gesamtkollektiv keine besonders günstigen Möglichkeiten allergologischer Diagnostik mittels des Hauttestverfahrens sowie keinen erhöhten Trend zur Verbreiterung des Allergenspektrums auf.

Die familiäre Asthmabelastung war bei Asthmatikern statistisch hoch signifikant größer als bei Patienten ohne Asthma bronchiale, was sich sowohl im Gesamtmaterial von Atopikern (17,2 % : 5,1 %) als auch unter den Hauttestpositiven (17,6 % : 5,5 %) nachweisen ließ.

Damit konnte auch für das Asthma bronchiale eine spezifische allergische Diathese mit familiär gleicher Organwahl belegt werden, obgleich der Anteil familiär spezifisch Belasteter beim Bronchialasthma mit 17,2 % der Fälle bei weitem nicht so hoch war wie bei der Pollinose mit 30,8 %.

Die familiäre Asthmabelastung der Gesamtgruppen von Hauttestpositiven, bzw. von Verbreiterern, unterschied sich mit 11,3 %, bzw. 12,3 %, nicht signifikant von der familiären Asthmabelastung des Gesamtkollektivs (10,7 %); und auch für die familiäre Asthmabelastung der jeweils erkrankten Astmatiker fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilgruppen der Hauttestpositiven, bzw. der Verbreiterer, mit 17,6 %, bzw. 16,3 %, und dem Gesamtmaterial von Atopikern (17,2 %).

Damit wird die Beobachtung von ADKINSON (1920) und SCHNYDER (1960) bestätigt, daß die familiäre Belastung bei Asthmatikern keinen Einfluß auf den Ausfall der Hauttestungen hat, und das Postulat von ADKINSON gestützt, daß beim Asthma in erster Linie die Bereitschaft des Organismus vererbt wird, auf gewisse Reize mit Asthma zu reagieren, während die Bereitschaft zur Reaginbildung keine Beziehung zur Familiarität von Bronchialasthma

aufweist.

Außerdem wird offensichtlich, daß auch zwischen Verbreiterung des Antigenpektrums und familiärer Asthmabelastung kein Zusammenhang besteht. Der Anteil von bereits in der Kindheit auftretenden Manifestationen lag mit 27,0 % der Asthmafälle deutlich niedriger als bei der Pollinose (35,0 %). Der größte Teil der Astmatiker (73,0 %) manifestierte also erst im Erwachsenenalter.

Hinsichtlich des Anteils von vor dem 14. Lebensjahr Manifestierenden fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Astmatikern des Gesamtkollektivs (27,0 %), denen mit positiven Hauttests (29,1 %) und denen mit Verbreiterung des Allergenspektrums (25,6 %).

Anders als bei Pollinose, allergischer Rhinitis und rezidivierender Konjunktivitis wiesen beim Bronchialasthma vor dem 14. Lebensjahr Erkrankte gegenüber später Manifestierenden keine signifikant erhöhte spezifische familiäre Belastung auf (18,2 % : 16,7 %). Beim Asthma bronchiale war demnach kein Einfluß der familiären Belastung auf das Manifestationsalter nachweisbar.

In der Kindheit manifestierende Astmatiker aus der Gruppe der Verbreiterer waren häufiger familiär mit Bronchialasthma belastet (27,3 %) als in der Kindheit manifestierende Astmatiker unter der Gesamtheit von Atopikern (18,2 %), bzw. Hauttestpositiven (21,0 %). Dieser Trend blieb jedoch wegen zu geringer Fallzahl von Astmatikern mit Verbreiterung des Allergenspektrums ohne statistische Signifikanz, so daß kein Anlaß zu berechtigten Schlußfolgerungen besteht.

Unter den vor dem 14. Lebensjahr manifestierenden Astmatikern war das männliche Geschlecht im Verhältnis 51,5 % : 48,5 % bevorzugt betroffen, während es sich unter den später manifestierenden im Verhältnis 38,2 % : 61,8 % in der Minderzahl befand.

Die Abhängigkeit des Manifestationsalters von der Geschlechtszugehörigkeit war statistisch hoch signifikant.

Von dem 14. Lebensjahr überwogen die männlichen Astmatiker, danach die weiblichen. Dieser Befund entspricht zahlreichen Angaben in der Literatur und bestätigt die bereits für Pollinose, allergische Rhinitis und rezidivierende Konjunktivitis von uns nachgewiesene Poikilotropie der Atopien (VON PFANDLER 1940) auch für unser Material von Astmatikern.

Für die Geschlechtsrelation bei der Gesamtheit von Astmatikern ergab sich eine deutliche Prädisposition des weiblichen Geschlechts im Verhältnis

58,2 % : 41,8 %, die noch ausgeprägter war als die im Gesamtmaterial (57,0 % : 43,0 %).

Als Erklärung bietet sich an, daß in unserem Material spätmanifestierende Asthmafälle, unter denen ja das weibliche Geschlecht bevorzugt ist, wesentlich häufiger waren als frühmanifestierende, was sich bei unseren Asthmatikern einerseits in dem niedrigen Anteil kindlicher Manifestationen (27,0 %) und andererseits in dem durchschnittlich relativ hohen Aufnahmealter (32,2 Jahre) ausdrückt, das noch über dem des Gesamtkollektivs (31,47 Jahre) lag.

Die familiäre Asthmabelastung war unter den im Erwachsenenalter manifestierenden Asthmatikern beim männlichen und weiblichen Geschlecht mit 16,1 %, bzw. 17,2 %, nahezu gleich hoch.

Gegenüber war unter den Asthmatikern mit Manifestation vor dem 14. Lebensjahr diese spezifische familiäre Belastung bei den häufiger an Bronchialasthma erkrankten Knaben mit 13,9 % deutlich niedriger als bei den seltener erkrankten Mädchen mit 22,8 %. Während sich unter den frühmanifestierenden Asthmatikern ohne diese spezifische familiäre Belastung das weibliche Geschlecht im Verhältnis 45,8 % : 54,2 % in der Minderzahl befand, war es unter den frühmanifestierenden Asthmatikern mit spezifischer familiärer Belastung im Verhältnis 60,7 % : 39,3 % bevorzugt.

Damit war für die Gruppe frühmanifestierender Asthmatischer wie bereits für Pollinotiker und früh manifestierende Rhinitiker der CARTER-Effekt nachweisbar, d.h. die durchschnittlich höhere familiäre Belastung des seltener erkrankten Geschlechts, was für eine multifaktorielle Vererbung mit Schwellenwerteffekt und geschlechtsspezifisch verschieden hohem manifestationsbestimmendem Schwellenbereich spricht.

Asthmatiker mit spezifischer familiärer Belastung wiesen nahezu das gleiche durchschnittliche Aufnahmealter auf wie Asthmatischer ohne eine solche familiäre Belastung (32,8 Jahre, bzw. 32,0 Jahre). Damit wird unsere Aussage gestützt, daß beim Asthma bronchiale die familiäre Belastung keinen wesentlichen Einfluß auf das Manifestationsalter ausübt.

Das durchschnittliche Aufnahmealter von männlichen Asthmatikern war mit 29,0 Jahren deutlich niedriger als das von weiblichen (34,4 Jahre).

Diesen Befund stützt die oben erhobene Feststellung eines Einflusses der Geschlechtszugehörigkeit auf das Manifestationsalter bei Asthma bronchiale.

2.4.1.5. Rezidivierende oder chronische Bronchitis

Morbidität der rezidivierenden oder chronischen Bronchitis und familiäre Bronchitisbelastung

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
ATOPIKER	BRONCHITIS	1147	46,6%	29	2,5%
	ANDERE	1312	53,4%	3	0,2%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	32	1,3%
HAUTTEST POSITIVE	BRONCHITIS	562	43,4%	15	2,7%
	ANDERE	733	56,6%	2	0,3%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%	17	1,3%
VERBREITERER	BRONCHITIS	31	29,2%	1	
	ANDERE	75	70,8%	-	
	GESAMTGRUPPE	106	100%	1	

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der familiären Bronchitisbelastung zwischen Patienten mit rezidivierender oder chronischer Bronchitis und anderen Atopikern, bzw. anderen Hauttestpositiven

VERGLEICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
ATOPIKER	BRONCHITIS	2,5%	23,34	$p < 0,001$
	ANDERE	0,2%		
HAUTTEST POSITIVE	BRONCHITIS	2,7%	12,31	$p < 0,001$
	ANDERE	0,3%		

Manifestationsalter der rezidivierenden oder chronischen Bronchitis und familiäre Bronchitisbelastung

PATIENTEN-GRUPPE	MA	n	h	h, rel.	FAM. BELASTUNG	
					n	ANTEIL
BRONCHITIS	VOR 14	309	12,6%	26,9%	9	2,9%
	AB 14	838	34,1%	73,1%	20	2,4%
	GESAMTGRUPPE	1147	46,6%	100%	29	2,5%
HAUTTEST POSITIVE BRONCHITIS	VOR 14	167	12,9%	29,7%	6	3,6%
	AB 14	395	30,5%	70,3%	9	2,3%
	GESAMTGRUPPE	562	43,4%	100%	15	2,7%
BRONCHITIS MIT VERBREITERUNG	VOR 14	14	13,2%	45,2%	1	
	AB 14	17	16,0%	54,8%	-	
	GESAMTGRUPPE	31	29,2%	100%	1	

Signifikanzbestimmung für den Unterschied im Anteil von Vor-14-Erkrankten mit rezidivierender oder chronischer Bronchitis zwischen der Gesamtheit von Atopikern und den Verbreitern

VERGLEICHENE GRUPPEN	VOR-14-BRONCHITIS	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
VERBREITERER	45,2%	4,16	$p < 0,05$
ATOPIKER	26,9%		

Geschlechtsbezogene Morbidität der rezidivierenden oder chronischen Bronchitis

PATIENTEN-GRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	m+w		m		w	
		n	h	n	h, rel.	n	h, rel.
ATOPIKER	BRONCHITIS	1147	46,6%	464	43,9%	683	48,7%
	ANDERE	1312	53,4%	593	56,1%	719	51,3%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	1057	100%	1402	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Morbidität bei rezidivierender oder chronischer Bronchitis

VERGLEICHENE GRUPPEN		MORBIDITÄTS-RATE	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
BRONCHITIS	m	43,9%	5,43	$p < 0,05$
	w	48,7%		

Geschlechtsrelation bei rezidivierender oder chronischer Bronchitis und Bezug zum Manifestationsalter

GESCHLECHT	BRONCHITIS		VOR 14		AB 14	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
m	464	40,5%	160	51,8%	304	36,3%
w	683	59,5%	149	48,2%	534	63,7%
m+w	1147	100%	309	100%	838	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Manifestationsalter bei rezidivierender oder chronischer Bronchitis

VERGLEICHENE GRUPPEN		BRONCHITIS		PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
		VOR 14	AB 14		
BRONCHITIS	m	51,8%	36,3%	21,89	$p < 0,001$
	w	48,2%	63,7%		

Aufnahmealter bei rezidivierender oder chronischer Bronchitis und Bezug zu Geschlechtszugehörigkeit und familiärer Bronchitisbelastung

GESAMTGRUPPE	m	w	MIT FAM. BELASTUNG	OHNE FAM. BELASTUNG
32,5	29,4	34,6	34,4	32,5

Rezidivierende oder chronische Bronchitis, unter Einbeziehung von spastischen Bronchitis, Bronchiolitis und Laryngotrachealbronchitis, hatte in unserem Material von Atopikern eine ähnlich hohe Morbiditätsrate wie Asthma bronchiale (46,6 %, bzw. 46,2 %), dem eine Bronchitis häufig voranging oder parallel verlief.

Diese Morbiditätsrate von Bronchitis war unter den Patienten mit positiven Hauttests (43,4 %) nicht signifikant verschieden von der im Gesamtmaterial (46,6 %), woraus gefolgert werden kann, daß bei der Bronchitis, wie beim Asthma bronchiale, im Vergleich zum Gesamtkollektiv keine günstigeren Möglichkeiten allergologischer Diagnostik mittels des Hauttestverfahrens bestehen.

Die spezifische familiäre Belastung der Bronchitiker war mit 2,5 % deutlich niedriger als die der Pollinotiker (30,8 %) und der Asthmaitiker (17,2 %). Jedoch war die familiäre Bronchitisbelastung bei Patienten mit bronchitis statistisch hoch signifikant größer als bei Patienten ohne bronchitis, was sich sowohl im Gesamtmaterial von Atopikern (2,5 % : 0,2 %) als auch unter den Hauttestpositiven (2,7 % : 0,3 %) nachweisen ließ.

Damit konnte auch für die Bronchitis eine spezifische allergische Diathese mit familiär gleicher Organwahl belegt werden.

Die familiäre Bronchitisbelastung der Gesamtgruppe von Hauttestpositiven war mit 1,3 % genau gleich groß wie die des Gesamtkollektivs; und auch hinsichtlich der familiären Bronchitisbelastung der jeweils an Bronchitis Erkrankten fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Hauttestpositiven (2,7 %) und dem Gesamtmaterial von Atopikern (2,5 %). Demnach gilt auch für die Bronchitis die von ADKINSON (1920) für bronchialasthma getroffene Feststellung, daß zwischen spezifischer familiärer Belastung und Hauttestreagibilität auf Allergene keine Beziehung besteht.

Der Anteil von bereits in der Kindheit auftretenden Manifestationen war mit 26,9 % der Fälle von Bronchitis ähnlich hoch wie beim Bronchial-

asthma (27,0 %) und damit deutlich niedriger als bei der Pollinose (35,0 %). Der größte Teil der Bronchitiker (73,1 %) manifestierte also erst im Erwachsenenalter.

Der Anteil von Manifestationen von dem 14. Lebensjahr war unter den Bronchitikern mit Verbreiterung des Antigenspektrums (45,2 %) statistisch signifikant größer als unter den Bronchitikern der Gesamtheit von Atopikern (26,9 %). Bronchitiker mit späterer Verbreiterung des Antigenspektrums erkrankten also signifikant häufiger in der Kindheit an Bronchitis als andere Bronchitiker, was im Zusammenhang mit der bereits im Abschnitt 2.3.5. diskutierten Bedeutung der lymphatischen Diathese für eine spätere Verbreiterung des Allergenspektrums zu sehen ist. Wie dort erwähnt, sind Infekte, insbesondere solche viralen Art, in Betracht zu ziehen, die die bronchitische Symptomatik sowie die übrigen Symptome der lymphatischen Diathese bedingen oder unterhalten und gleichzeitig eine Schrittmacherefunktion für die Verbreiterung des Allergenspektrums übernehmen könnten. Daß der Anteil von kindlichen Manifestationen unter den Bronchitikern der Gesamtheit von Hauttestpositiven (29,7 %) gegenüber dem entsprechenden Anteil unter den Bronchitikern des Gesamtmaterials (26,9 %) ebenfalls, wenn auch nur leicht erhöht war, erklärt sich einfach daraus, daß die Gruppe von Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums unter den Hauttestpositiven gegenüber dem Gesamtmaterial überrepräsentiert war und demnach unter den ersteren einen statistisch wirksameren Einfluß hatte als unter den letzteren.

Von dem 14. Lebensjahr erkrankte Bronchitiker wiesen gegenüber später manifestierenden keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der familiären Bronchitisbelastung auf (2,9 % : 2,4 %), so daß bei der Bronchitis, wie beim Asthma bronchiale, kein Einfluß der familiären Belastung auf das Manifestationsalter nachweisbar war.

Daß in der Kindheit manifestierende Bronchitiker aus der Gruppe der Verbreiterer häufiger familiär mit Bronchitis belastet waren (7,1 %) als in der Kindheit manifestierende Bronchitiker unter der Gesamtheit von Atopikern (2,9 %), bzw. Hauttestpositiven (3,6 %), entspricht den Befunden bei Pollinose und Bronchialasthma, sei aber nur am Rande erwähnt, da dieser Trend wegen zu geringer Fallzahl von Bronchitispatienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums ohne statistische Signifikanz blieb.

Die geschlechtsbezogenen Daten für Bronchitis ähnelten, wie nicht anders zu erwarten, denen für Asthma bronchiale.

Unter den vor dem 14. Lebensjahr manifestierenden Bronchitispatienten war das männliche Geschlecht im Verhältnis 51,8 % : 48,2 % bevorzugt betroffen, während es sich unter den später manifestierenden im Verhältnis 36,3 % : 63,7 % in der Minderzahl befand.

Die Abhängigkeit des Manifestationsalters von der Geschlechtszugehörigkeit war statistisch hoch signifikant.

Von dem 14. Lebensjahr überwoy unter den Bronchitikern das männliche Geschlecht, danach das weibliche, so daß die Wechselwendigkeit der Atopien (VON PFALLWILER 1940) auch für unsere Bronchitispatienten zu belegen war. Unter der Gesamtheit von Bronchitikern fand sich eine deutliche Prädisilektion des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen im Verhältnis 59,5 % : 40,5 %, die noch ausgeprägter war als die im Gesamtmaterial (57,0 % : 43,0 %).

Die Morbiditätsrate von Bronchitis war unter den weiblichen Atopikern mit 48,7 % statistisch signifikant höher als unter den männlichen mit 43,9 %. Diese Prädisilektion des weiblichen Geschlechts für Bronchitis erklärt sich dadurch, daß in unserem Patientengut spätmanifestierende Bronchitisfälle, unter denen das weibliche Geschlecht ja bevorzugt ist, wesentlich häufiger waren als frühmanifestierende, was sich zum einen in dem relativ niedrigen Anteil kindlicher Manifestationen von Bronchitis (26,9 %) und zum anderen in dem durchschnittlich relativ hohen Aufnahmealter der Bronchitispatienten (32,5 Jahre) ausdrückt, das noch über dem des Gesamtkollektivs (31,47 Jahre) lag.

Bronchitispatienten mit spezifischer familiärer Belastung wiesen durchschnittlich sogar ein etwas höheres Aufnahmealter auf (34,4 Jahre) als Bronchitispatienten ohne eine solche familiäre Belastung (32,5 Jahre). Damit wird unsere Feststellung gestützt, daß die familiäre Bronchitisbelastung keinen Einfluß auf das Manifestationsalter im Sinne eines früheren Bronchitisbeginns ausübt.

Das durchschnittliche Aufnahmealter von männlichen Bronchitikern war mit 29,4 Jahren deutlich niedriger als das von weiblichen (34,6 Jahre). Dieser Befund stützt unsere Feststellung eines Einflusses der Geschlechtszugehörigkeit auf das Manifestationsalter bei Bronchitis.

2.4.1.6. Neurodermitis (incl. Milchschorf als infantile Phase)

Neurodermitismonbidität und familiäre Neurodermitisbelastung (ohne Berücksichtigung von Milchschorf)

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
ATOPIKER	NEURODERMITIS	146	5,9%	16	11,0%
	ANDERE	2313	94,1%	30	1,3%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	46	1,9%
HAUTTESTPOSITIVE	NEURODERMITIS	92	7,1%	9	9,8%
	ANDERE	1203	92,9%	14	1,2%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%	23	1,8%
VERBREITERER	NEURODERMITIS	6	5,7%	1	
	ANDERE	100	94,3%	-	
	GESAMTGRUPPE	106	100%	1	

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der familiären Neurodermitisbelastung zwischen Neurodermitikern und anderen Atopikern, bzw. anderen Hauttestpositiven

VERGLICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
ATOPIKER	NEURODERMITIS	11,0%	64,67	$p < 0,001$
	ANDERE	1,3%		
HAUTTESTPOSITIVE	NEURODERMITIS	9,8%	31,62	$p < 0,001$
	ANDERE	1,2%		

Manifestationsalter der Neurodermitis und familiäre Neurodermitisbelastung (ohne Berücksichtigung von Milchschorf)

PATIENTENGRUPPE	MA	n	h	h, rel.	FAM. BELASTUNG	
					n	ANTEIL
NEURODERMITIS	VOR 14	70	2,8%	47,9%	12	17,1%
	AB 14	76	3,1%	52,1%	4	5,3%
	GESAMTGRUPPE	146	5,9%	100%	16	11,0%
HAUTTESTPOSITIVE NEURODERMITIS	VOR 14	43	3,3%	46,7%	6	14,0%
	AB 14	49	3,8%	53,3%	3	6,1%
	GESAMTGRUPPE	92	7,1%	100%	9	9,8%
NEURODERMITIS MIT VERBREITERUNG	VOR 14	2	1,9%	33,3%	1	
	AB 14	4	3,8%	66,7%	-	
	GESAMTGRUPPE	6	5,7%	100%	1	

Signifikanzbestimmung für den Unterschied der familiären Neurodermitisbelastung in Abhängigkeit vom Manifestationsalter bei Neurodermitikern

VERGLEICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
NEURODERMITIS	VOR 14	17, 1%	4, 12	$p < 0,05$
	AB 14	5, 3%		

Milchschorfmorbidität und familiäre Neurodermitisbelastung

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN- SUBGRUPPE	n	h	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
ATOPIKER	MILCHSCHORF	169	6, 9%	15	8, 9%
	ANDERE	2290	93, 1%	32	1, 4%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	47	1, 9%

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der familiären Neurodermitisbelastung zwischen Patienten mit Milchschorf und anderen Atopikern

VERGLEICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
ATOPIKER	MILCHSCHORF	8, 9%	43,04	$p < 0,001$
	ANDERE	1, 4%		

Korrelation von Neurodermitis und Milchschorf
(Prüfmaß: 1241,57; $p < 0,001$)

		MILCHSCHORF(n)		
		ERKRANKT	GESUND	SUMME
NEURODERMITIS (n)	ERKRANKT	115	31	146
	GESUND	54	2259	2313
	SUMME	169	2290	2459

		MILCHSCHORF		
		ERKRANKT	GESUND	SUMME
NEURODERMITIS	ERKRANKT	4, 1%	1, 2%	5, 9%
	GESUND	2, 2%	91, 9%	94, 1%
	SUMME	6, 9%	93, 1%	100%

Neurodermitis mit Milchschorf als erster Manifestation und familiäre Neurodermitisbelastung

NEURODERMITIS	n	h	h, rel.	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
OHNE MILCHSCHORF	31	1,3%	21,2%	2	6,5%
MIT MILCHSCHORF	115	4,7%	78,8%	14	12,2%
NEURODERMITIS, GESAMT	146	5,9%	100%	16	11,0%

Milchschorf mit späterer Neurodermitismanifestation und familiäre Neurodermitisbelastung

MILCHSCHORF	n	h	h, rel.	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
OHNE SPÄTERE NEURODERMITIS	54	2,2%	32,0%	1	1,9%
MIT SPÄTERER NEURODERMITIS	115	4,7%	68,0%	14	12,2%
MILCHSCHORF, GESAMT	169	6,9%	100%	15	8,9%

Geschlechtsrelation bei Neurodermitis und Bezug zu Manifestationsalter und familiärer Neurodermitisbelastung

	GESCHL.	GESAMTGRUPPE		MIT. FAM. BELASTUNG		OHNE FAM. BELASTUNG		RELATIVE FAMILIÄRE BELASTUNG
		n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.	
NEURODERMITIS	m	60	41,7%	6	37,5%	54	41,5%	10,0%
	w	86	58,9%	10	62,5%	76	58,5%	11,6%
	m+w	146	100%	16	100%	130	100%	11,0%
VOR 14	m	32	45,7%	5	41,7%	27	46,6%	15,6%
	w	38	54,3%	7	58,3%	31	53,4%	18,4%
	m+w	70	100%	12	100%	58	100%	17,1%
AB 14	m	28	36,8%	1	25,0%	27	37,5%	3,6%
	w	48	63,2%	3	75,0%	45	62,5%	6,3%
	m+w	76	100%	4	100%	72	100%	5,3%
MILCHSCHORF	m	70	41,4%					
	w	99	58,6%					
	m+w	169	100%					

Aufnahmealter bei Neurodermitis und Bezug zu Geschlechtszugehörigkeit und familiärer Neurodermitisbelastung

GESCHLECHT	GESAMTGRUPPE	MIT FAM. BELASTUNG	OHNE FAM. BELASTUNG
m	23,3	14,8	24,2
w	27,1	24,6	27,4
m+w	25,5	20,9	26,1

Verlaufsform der Neurodermitis und familiäre Neurodermitisbelastung
(nur Erwachsene AB 14; einschließlich Milchschorf als infantile Phase)

PATIENTENGRUPPE	n	h	h, rel.	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
PERMANENZFORM (infantile + juv. + adulte Phase)	17	0,8%	16,2%	3	17,6%
ABORTIVFORM (infantile + juvenile Phase)	12	0,6%	11,4%	1	8,3%
REPETITIONSFORM (infantile + adulte Phase)	45	2,1%	42,9%	2	4,4%
ADULTE FORM (nur adulte Phase)	31	1,4%	29,5%	2	6,5%
NEURODERMITIS, GESAMT	105	4,9%	100%	8	7,6%
ANDERE, AB 14	2057	95,1%		27	1,3%
ATOPIKER, AB 14	2162	100%		35	1,6%

Neurodermitis einerseits, definiert als nach dem 2. Lebensjahr fortbestehende oder sich nach diesem Zeitpunkt neu entwickelnde atopische Hautmanifestation, und Milchschorf andererseits, unter Linkeziehung von Säuglingssektzem und anderen Manifestationen von atopischer Dermatitis der ersten beiden Lebensjahre, waren in unserem Material lediglich Sekundär-diagnosen, da sie als primären Grund für die Überweisung zur Sondersprechstunde „Allergie“ keine Rolle spielten.

Die Morbiditätsrate von Neurodermitis in der Gesamtbevölkerung wurde von BATSCHILLI ET AL. (1960) auf Grund ihrer populationsstatistischen Erhebung in der Stadt Zürich mit 0,1 % - 0,5 % angegeben und dürfte nicht über 1 % liegen. Die Häufigkeit von Milchschorf im Sinne unserer Definition ist nach den Angaben des Handbuchtartikels von BANDMANN (1962) auf 1 % - 2 % zu schätzen.

In unserem Material war die Morbiditätsrate von Neurodermitis mit 5,9 % und von Milchschorf mit 6,9 % deutlich höher als für die Gesamtbewölkerung angenommen, was die bekannte Beziehung dieser Krankheitsbilder zu den Respirationsallergien bestätigt, die in der Regel die Primärdiagnosen darstellten.

Der Anteil von positiven Hauttestungen bei den Neurodermitikern lag mit 63,0 % in dem weiten Bereich, der in der Literatur angegeben wird, und war höher als beim Gesamtkollektiv (52,7 %), so daß für die Neurodermitiker gegenüber dem Gesamtmaterial eine Tendenz zu relativ günstigeren Möglichkeiten allergologischer Diagnostik mittels des Hauttestverfahrens zum Ausdruck kam.

Jedoch war die Morbiditätsrate von Neurodermitis unter den Patienten mit positiven Hauttests (7,1 %) gegenüber der im Gesamtmaterial (5,9 %) nicht genügend erhöht, um dieser Tendenz eine statistische Signifikanz zu geben. Unter den Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums war die Neurodermitis mit einer Morbiditätsrate von 5,7 % nicht häufiger als unter der Gesamtheit von Atopikern (5,9 %), so daß für die Neurodermitiker im Vergleich zum Gesamtkollektiv kein erhöhter Trend zur Verbreiterung des Allergenspektrums festzustellen war.

Die familiäre Neurodermitisbelastung war bei Neurodermitikern statistisch signifikant größer als bei Patienten ohne Neurodermitis, was sich sowohl im Gesamtmaterial von Atopikern (11,0 % : 1,3 %) als auch unter den Hauttestpositiven (9,8 % : 1,2 %) nachweisen ließ.

Damit konnte auch für die Neurodermitis eine spezifische allergische Diagnose mit familiär gleicher Organwahl belegt werden.

Die familiäre Neurodermitisbelastung der Gesamtgruppe von Hauttestpositiven unterschied sich mit 1,8 % nicht signifikant von der des Gesamtkollektivs (1,9 %); und auch hinsichtlich der spezifischen familiären Belastung der jeweils an Neurodermitis Erkrankten fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Hauttestpositiven (9,8 %) und dem Gesamtmaterial von Atopikern (11,0 %). Demnach besteht auch bei der Neurodermitis keine Beziehung zwischen spezifischer familiärer Belastung und Hauttestreagibilität auf Allergene.

Der Anteil von vor dem 14. Lebensjahr auftretenden Manifestationen war mit 47,9 % der Neurodermitisfälle höher als bei allen übrigen untersuchten Erkrankungen, was die aus der Klinik bekannte und in zahlreichen Untersuchungen belegte Tatsache bestätigt, daß die Neurodermitis häufig

bereits in der Kindheit einsetzt.

Unter den Neurodermitikern mit positiven Hauttests, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums, war diesen Anteil kindlicher Manifestationen mit 46,7 %, bzw. 33,3 %, nicht signifikant verschieden von dem entsprechenden Anteil bei den Neurodermitikern des Gesamtmaterials (47,9 %).

Von dem 14. Lebensjahr erkrankte Neurodermitiker wiesen gegenüber später manifestierenden eine statistisch signifikant erhöhte familiäre Neurodermitisbelastung auf (17,1 % : 5,3 %), so daß der in der Literatur umstrittene Einfluß der familiären Belastung auf das Manifestationsalter für unser Material von Neurodermitikern belegt werden konnte.

Zwischen den in der Kindheit manifestierenden Neurodermitikern des Gesamtmaterials und der entsprechenden Gruppe mit positiven Hauttests fand sich bezüglich dieser spezifischen familiären Belastung mit 17,1 %, bzw. 14,0 %, kein wesentlicher Unterschied.

Die familiäre Neurodermitisbelastung der Patienten mit Milchschorf im Sinne unserer Definition war mit 8,9 % zwar niedriger als die der Neurodermitiker mit atopischer Hautmanifestation noch oder erst nach dem 2. Lebensjahr (11,0 %), jedoch war sie statistisch hoch signifikant größer als die familiäre Neurodermitisbelastung der Patienten ohne Milchschorf (1,4 %).

Diesen Befund erklärt sich hauptsächlich daraus, daß Milchschorf und spätere Neurodermitis statistisch hoch signifikant miteinander korreliert waren. 68,0 % der Patienten mit Milchschorf entwickelten später eine Neurodermitis; und umgekehrt hatten 78,8 % der Neurodermitiker Milchschorf in der Anamnese. Diese Werte entsprechen den in der Literatur angegebenen.

Der Unterschied bezüglich der familiären Neurodermitisbelastung zwischen späteren Neurodermitikern mit Milchschorf in der Anamnese (12,2 %) gegenüber Neurodermitikern ohne Milchschorf (6,5 %) und noch ausgeprägter gegenüber Milchschorffällen ohne spätere Neurodermitis (1,9 %) war augenfällig. Demnach erhöht die spezifische familiäre Belastung das Risiko für atopische Dermatitis mit Manifestation sowohl vor als auch nach dem 2. Lebensjahr deutlich stärker als das Manifestationsrisiko in nur einer dieser beiden Lebensperioden.

Bei der Gegenüberstellung verschiedener Verlaufsformen von Neurodermitis, in der nur Patienten ab dem 14. Lebensjahr gewertet wurden, zeigte sich, daß insbesondere die Permanenzform mit Manifestation in infantiler,

juweniler und adulter Phase häufig spezifisch familiär belastet war (17,6 %) und daß demgegenüber andere Verlaufsformen niedrigere familiäre Neurodermitisbelastungen aufwiesen (4,4 % - 8,3 %).

Bemerkenswert ist, daß diese spezifische familiäre Belastung auch für die Neurodermitiker ohne Milchschorf noch deutlich größer war als für die Patienten ohne Neurodermitis (6,5 % : 1,3 %), während Milchschorffälle ohne spätere Neurodermitis nur unwesentlich häufiger familiär mit Neurodermitis belastet waren als die Gesamtheit von Patienten ohne Neurodermitis (1,9 % : 1,3 %).

Die Beziehung zwischen spezifischer familiärer Belastung und atopischer Dermatitis ist demnach für Manifestationen nach dem 2. Lebensjahr ausgeprägter als für Milchschorf, dessen Auftreten ohne spätere Neurodermitismanifestation häufiger solitär ist.

Bei der Auswertung der Geschlechtsverhältnisse ist zu bedenken, daß es sich bei der Neurodermitis um eine Sekundärdiagnose handelte.

Unter der Gesamtheit von Neurodermitikern und noch auffälliger unter den erst ab dem 14. Lebensjahr manifestierenden fand sich eine Prädislektion des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen im Verhältnis 58,9 % : 41,1 %, bzw. 63,2 % : 36,8 %, die noch ausgeprägter war als die im Gesamtmaterial (57,0 % : 43,0 %).

Dieser Befund entspricht der Mehrzahl von Literaturangaben, die eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei Neurodermitis, insbesondere in höherem Lebensalter, feststellten.

Bei Neurodermitismanifestation in der Kindheit und bei Milchschorf war der Anteil des männlichen Geschlechts mit 45,7 %, bzw. 41,4 %, höher als bei späterer Manifestation (36,8 %), was eine Tendenz im Sinne der Wechselwendigkeit (VON PFAUNDLER 1940) sichtbar macht, ohne allerdings die in der Literatur mehrheitlich angegebene absolute Prädislektion des männlichen Geschlechts unter frühen Neurodermitisfällen bestätigen zu können.

Eine Beziehung zwischen Geschlechtszugehörigkeit und familiärer Neurodermitisbelastung im Sinne des CARTER-Effekts war nicht nachweisbar. Das durchschnittliche Aufnahmealter der Neurodermitiker war mit 25,5 Jahren wesentlich niedriger als das des Gesamtmaterials (31,47 Jahre), was unsere Feststellung eines in der Regel frühen Auftretens neurodermitischer Manifestationen bestätigt.

Das durchschnittliche Aufnahmealter von Neurodermitikern mit spezifischen

familiärer Belastung (20,9 Jahre) war niedriger als das von Neurodermitikern ohne eine solche familiäre Belastung (26,1 Jahre), das von männlichen Neurodermitikern (23,3 Jahre) war niedriger als das von weiblichen (27,1 Jahre). Diese Befunde stützen unsere Feststellung eines Einflusses von familiärer Belastung und Geschlechtszugehörigkeit auf das Manifestationsalter bei Neurodermitis.

2.4.1.7. Urtikaria

Urtikariamonbidität und familiäre Urtikariabelastung

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
ATOPIKER	URTIKARIA	263	10,7%	6	2,3%
	ANDERE	2196	89,3%	14	0,6%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	20	0,8%
HAUTTEST POSITIVE	URTIKARIA	142	11,0%	4	2,8%
	ANDERE	1153	89,0%	4	0,3%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%	8	0,6%
VERBREITERER	URTIKARIA	8	7,5%	1	
	ANDERE	98	92,5%	-	
	GESAMTGRUPPE	106	100%	1	

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der familiären Urtikariabelastung zwischen Patienten mit Urtikaria und anderen Atopikern, bzw. anderen Hauttestpositiven

VERGLICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
ATOPIKER	URTIKARIA	2,3%	5,96	$p < 0,05$
	ANDERE	0,6%		
HAUTTEST POSITIVE	URTIKARIA	2,8%	8,86	$p < 0,01$
	ANDERE	0,3%		

Manifestationsalter der Urtikaria und familiäre Urtikariabelastung

PATIENTENGRUPPE	MA	n	h	h, rel.	FAM. BELASTUNG	
					n	ANTEIL
URTIKARIA	VOR 14	46	1,9%	17,5%	2	4,3%
	AB 14	217	8,8%	82,5%	4	1,8%
	GESAMTGRUPPE	263	10,7%	100%	6	2,3%
HAUTTEST POSITIVE URTIKARIA	VOR 14	25	1,9%	17,6%	1	
	AB 14	117	9,0%	82,4%	3	
	GESAMTGRUPPE	142	11,0%	100%	4	
URTIKARIA MIT VERBREITERUNG	VOR 14	3	2,8%	37,5%	-	
	AB 14	5	4,7%	62,5%	1	
	GESAMTGRUPPE	8	7,5%	100%	1	

Geschlechtsbezogene Morbidität der Urtikaria

PATIENTEN-GRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	m+w		m		w	
		n	h	n	h, rel.	n	h, rel.
ATOPIKER	URTIKARIA	263	10,7%	82	7,8%	181	12,9%
	ANDERE	2196	89,3%	975	92,2%	1221	87,1%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	1057	100%	1402	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Morbidität bei Urtikaria

VERGLEICHENE GRUPPEN		MORBIDITÄTS-RATE	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
URTIKARIA	m	7,8%	16,21	$p < 0,001$
	w	12,9%		

Geschlechtsrelation bei Urtikaria und Bezug zum Manifestationsalter

GESCHLECHT	URTIKARIA		VOR 14		AB 14	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
m	82	31,2%	22	47,8%	60	27,6%
w	181	68,8%	24	52,2%	157	72,4%
m+w	263	100%	46	100%	217	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Manifestationsalter bei Urtikaria

VERGLEICHENE GRUPPEN		URTIKARIA		PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
		VOR 14	AB 14		
URTIKARIA	m	47,8%	27,6%	6,29	$p < 0,05$
	w	52,2%	72,4%		

Aufnahmealter bei Urtikaria und Bezug zu Geschlechtszugehörigkeit und familiärer Urtikariabelastung

GESAMTGRUPPE	m	w	MIT FAM. BELASTUNG	OHNE FAM. BELASTUNG
32,9	30,6	34,0	26,8	33,1

Urtikaria, unter Einbeziehung sowohl der akuten als auch der chronischen Form, trat in unserem Patientengut mit einer Häufigkeit von 10,7 % der Fälle auf und ist in der Regel als Sekundärdiagnose aufzufassen.

Die Morbiditätsrate von Urtikaria war unter den Patienten mit positiven Hauttests (11,0 %), bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums (7,5 %), nicht signifikant verschieden von der im Gesamtkollektiv (10,7 %).

Umgekehrt entsprach der Anteil von Hauttestpositiven unter den Patienten mit Urtikaria (54,0 %) etwa dem von Hauttestpositiven im Gesamtmaterial (52,7 %); und der Anteil von Verbreiterern an der Gesamtheit von hauttestpositiven Patienten mit Urtikaria (5,6 %) war sogar etwas niedriger als der Anteil von Verbreiterern an der Gesamtheit von Hauttestpositiven (8,2 %).

Demnach wiesen die Patienten mit Urtikaria im Vergleich zum Gesamtkollektiv weder günstigere Möglichkeiten allergologischer Diagnostik mittels des Hauttestverfahrens noch erhöhten Trend zur Verbreiterung des Allergenspektrums auf.

Die spezifische familiäre Belastung der Patienten mit Urtikaria war mit 2,3 % zwar deutlich niedriger als die der Pollinotiker (30,8 %), der Asthmotiker (17,2 %) und der Neurodermitiker (11,0 %). Jedoch war die familiäre Urtikariabelastung bei den Patienten mit Urtikaria statistisch signifikant größer als bei denen ohne Urtikaria, was sich sowohl im Gesamtmaterial von Atopikern (2,3 % : 0,6 %) als auch unter den Hauttestpositiven (2,8 % : 0,3 %) nachweisen ließ und was die in der Literatur diskutierte spezifische allergische Diathese bei Urtikaria belegt.

Der Anteil von bereits in der Kindheit auftretenden Manifestationen lag mit 17,5 % der Gesamtheit von Urtikariafällen relativ niedrig und war auch unter den hauttestpositiven Patienten mit Urtikaria (17,6 %) nicht höher. Der größte Teil der Urtikariafälle (82,5 %) manifestierte also erst im Erwachsenenalter, womit die Angaben aus der Literatur bestätigt werden, die ein Auftreten von Urtikaria gewöhnlich erst in höherem Alter fanden.

Von dem 14. Lebensjahr manifestierende Patienten mit Urtikaria wiesen gegenüber später manifestierenden eine erhöhte spezifische familiäre Belastung auf (4,3 % : 1,8 %). Jedoch ergab sich wegen zu geringer Anzahl familiär spezifisch belasteter Urtikariafälle für den Einfluß der familiären Belastung auf das Manifestationsalter keine statistische Signifikanz, wie sie bei Pollinose, allergischer Rhinitis und Neuro-

dermitis gefunden wurde.

Unter den in der Kindheit manifestierenden Patienten mit Urtikaria war der Anteil des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen mit einer Relation von 47,8 % : 52,2 % deutlich höher als unter den später manifestierenden (27,6 % : 72,4 %). Der Unterschied war statistisch signifikant und bestätigt die von VON PFANDLER (1940) postulierte Poikilotropie der Atopien auch für Urtikaria.

Unter der Gesamtheit von Patienten mit Urtikaria fand sich eine deutliche Prädisposition des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen im Verhältnis 68,8 % : 31,2 %, die deutlicher war als bei den meisten übrigen untersuchten Erkrankungen und damit wesentlich ausgeprägter als im Gesamtmaterial (57,0 % : 43,0 %).

Die Morbiditätsrate von Urtikaria war unter den weiblichen Atopikern mit 72,9 % statistisch hoch signifikant größer als unter den männlichen mit 7,8 %, so daß die in der Literatur angegebene Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei Urtikaria, insbesondere der des höheren Lebensalters, belegt werden konnte.

Das durchschnittliche Aufnahmealter der Patienten mit Urtikaria war mit 32,9 Jahren höher als das des Gesamtmaterials (31,47 Jahre), was das von uns festgestellte und in der Literatur angegebene in der Regel späte Auftreten von Urtikariamanifestationen bestätigt.

Das durchschnittliche Aufnahmealter von Patienten mit Urtikaria war unter denen mit spezifischer familiärer Belastung (26,8 Jahre) niedriger als das unter denen ohne eine solche familiäre Belastung (33,1 Jahre), das von männlichen Patienten mit Urtikaria (30,6 Jahre) war niedriger als das von weiblichen (34,0 Jahre).

Damit wird die Annahme gestützt, daß auch bei den Patienten mit Urtikaria familiäre Belastung und Geschlechtszugehörigkeit einen Einfluß auf das Manifestationsalter ausüben.

2.4.1.8. Quincke-Ödem

Prävalenz des Quincke-Ödem und familiäre Belastung mit Quincke-Ödem

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
ATOPIKER	QUINCKE-ÖDEM	74	3,0%	2	2,7%
	ANDERE	2385	97,0%	2	0,1%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	4	0,2%
HAUTTESTPOSITIVE	QUINCKE-ÖDEM	39	3,0%	-	
	ANDERE	1256	97,0%	1	
	GESAMTGRUPPE	1295	100%	1	
VERBREITERER	QUINCKE-ÖDEM	4	3,8%	-	
	ANDERE	102	96,2%	-	
	GESAMTGRUPPE	106	100%	-	

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der familiären Belastung mit Quincke-Ödem zwischen Patienten mit Quincke-Ödem und anderen Atopikern

VERGLEICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
ATOPIKER	QUINCKE-ÖDEM	2,7%	16,33	$p < 0,001$
	ANDERE	0,1%		

Manifestationsalter des Quincke-Ödem

PATIENTENGRUPPE	MA	n	h	h, rel.
QUINCKE-ÖDEM	VOR 14	11	0,4%	14,9%
	AB 14	63	2,6%	85,1%
	GESAMTGRUPPE	74	3,0%	100%
HAUTTESTPOSITIVE QUINCKE-ÖDEM	VOR 14	8	0,6%	20,5%
	AB 14	31	2,4%	79,5%
	GESAMTGRUPPE	39	3,0%	100%
QUINCKE-ÖDEM MIT VERBREITERUNG	VOR 14	1	0,9%	25,0%
	AB 14	3	2,8%	75,0%
	GESAMTGRUPPE	4	3,8%	100%

Geschlechtsrelation bei Quincke-Ödem und Bezug zum Manifestationsalter

GESCHLECHT	QUINCKE-ÖDEM		VOR 14		AB 14	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
m	28	37,8%	6	54,5%	22	34,9%
w	46	62,2%	5	45,5%	41	65,1%
m+w	74	100%	11	100%	63	100%

Aufnahmealter bei Quincke-Ödem und Bezug zur Geschlechtszugehörigkeit

GESAMTGRUPPE	m	w
34,9	33,5	35,8

Das Quincke-Ödem war in unserem Patientengut mit einer Morbiditätsrate von 3,0 % relativ selten und stellte, wie die Urtikaria, in der Regel eine Sekundärdiagnose dar.

Die Gruppe der Hauttestpositiven wies mit 3,0 % genau die gleiche Morbiditätsrate von Quincke-Ödem auf wie das Gesamtkollektiv; und entsprechend war der Anteil von positiven Hauttestungen bei den Patienten mit Quincke-Ödem genauso hoch wie bei der Gesamtheit von Atopikern (52,7 %). Demnach entsprechen die Möglichkeiten allergologischer Diagnostik mittels des Hauttestverfahrens bei Patienten mit Quincke-Ödem denen beim Gesamtmaterial.

Der Anteil von Verbreiterern war unter den Hauttestpositiven mit Quincke-Ödem (10,3 %) höher als der Anteil von Verbreiterern an der Gesamtheit von Hauttestpositiven (8,2 %), so daß für die Patienten mit Quincke-Ödem im Vergleich zum Gesamtmaterial eine erhöhte Tendenz zur Verbreiterung des Antigenspektrums zum Ausdruck kam. Jedoch war die Morbiditätsrate von Quincke-Ödem unter den Patienten mit Verbreiterung des Allergenspektrums (3,8 %) gegenüber der unter der Gesamtheit von Hauttestpositiven (3,0 %) nicht genügend erhöht, um dieser Tendenz eine statistische Signifikanz zu geben.

Die spezifische familiäre Belastung der Patienten mit Quincke-Ödem war mit 2,7 % ähnlich niedrig wie bei denen mit Urtikaria (2,3 %). Jedoch war diese familiäre Quincke-Ödem-Belastung bei Patienten mit Quincke-Ödem statistisch hoch signifikant größer als bei denen ohne Quincke-Ödem (2,1 % : 0,1 %), so daß die aus der Literatur für das Krankheitsbild bekannte spezifische allergische Diathese mit familiär gleicher Organwahl

bestätigt werden konnte.

Der Anteil von bereits in der Kindheit auftretenden Manifestationen lag mit 14,9 % der Fälle von Quincke-Ödem ähnlich niedrig wie bei der Urtikaria (17,5 %) und war nicht signifikant verschieden bei Patienten mit Quincke-Ödem aus den Teilgruppen der Hauttestpositiven (20,5 %), bzw. der Verbreiteren (25,0 %), gegenüber denen des Gesamtmaterials (14,9 %). Der größte Teil der Fälle von Quincke-Ödem (85,1 %) manifestierte also erst im Erwachsenenalter, was die Literaturmeinung bestätigt, daß Quincke-Ödem gewöhnlich in höherem Alter auftritt.

Bei der Auswertung der Geschlechtsverhältnisse ist zu bedenken, daß es sich beim Quincke-Ödem um eine Sekundärdiagnose handelte.

Unter den in der Kindheit manifestierenden Patienten mit Quincke-Ödem war das männliche Geschlecht im Verhältnis 54,5 % : 45,5 % bevorzugt betroffen, während es unter den später manifestierenden im Verhältnis 34,9 % : 65,1 % in der Minderzahl war. Vor dem 14. Lebensjahr überwogen demnach die männlichen Patienten mit Quincke-Ödem, danach die weiblichen, so daß die von VON PFANDLER (1940) für die Atopien postulierte Wechselwendigkeit auch in unserem Material von Quincke-Ödem-Fällen auftrat.

Für die Geschlechtsrelation bei der Gesamtheit von Patienten mit Quincke-Ödem ergab sich eine deutliche Prädisilektion des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen im Verhältnis 62,2 % : 37,8 %, die noch ausgeprägter war als die im Gesamtmaterial von Atopikern (57,0 % : 43,0 %). Als Erklärung bietet sich an, daß in unserem Material spätmanifestierende Fälle von Quincke-Ödem, unter denen das weibliche Geschlecht ja bevorzugt ist, wesentlich häufiger waren als frühmanifestierende, was sich zum einen in dem relativ niedrigen Anteil kindlichen Manifestationen von Quincke-Ödem (14,9 %) und zum anderen in dem durchschnittlich relativ hohen Aufnahmealter der Patienten mit Quincke-Ödem (34,9 Jahre) ausdrückt. Dieses durchschnittliche Aufnahmealter war noch höher als das des Gesamtmaterials von Atopikern (31,47 Jahre), so daß das von uns festgestellte und in der Literatur angegebene in der Regel späte Auftreten von Quincke-Ödem bestätigt wird.

Männliche Patienten mit Quincke-Ödem wiesen ein niedrigeres durchschnittliches Aufnahmealter auf (33,5 Jahre) als weibliche (35,8 Jahre).

Damit wird unsere Feststellung gestützt, daß auch beim Quincke-Ödem die Geschlechtszugehörigkeit einen Einfluß auf das Manifestationsalter ausübt.

2.4.1.9. Rezidivierende Stomatitis

Morbidität der rezidivierenden Stomatitis

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	REZIDIVIERENDE STOMATITIS	42	1,7%
	ANDERE	2417	98,3%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTESTPOSITIVE	REZIDIVIERENDE STOMATITIS	29	2,2%
	ANDERE	1266	97,8%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%

Manifestationsalter der rezidivierenden Stomatitis

PATIENTENGRUPPE	MA	n	h	h, rel.
REZIDIVIERENDE STOMATITIS	VOR 14	5	0,2%	11,9%
	AB 14	37	1,5%	88,1%
	GESAMTGRUPPE	42	1,7%	100%
HAUTTESTPOSITIVE REZIDIVIERENDE STOMATITIS	VOR 14	3	0,2%	10,3%
	AB 14	26	2,0%	89,7%
	GESAMTGRUPPE	29	2,2%	100%

Geschlechtsrelation bei rezidivierender Stomatitis

GESCHLECHT	n	h, rel.
m	16	38,1%
w	26	61,9%
m+w	42	100%

Rezidivierende Stomatitis, unter Berücksichtigung sowohl von Stomatitis diffusa als auch von Stomatitis aphthosa, stellte in unserem Patientengut in der Regel eine Sekundärdiagnose dar und war mit einer Morbiditätsrate von 1,7 % relativ selten.

Diese Morbiditätsrate war unter den Hauttestpositiven mit 2,2 % nicht signifikant verschieden von der im Gesamtkollektiv (1,7 %).

Unter den Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums trat kein Fall

von rezidivierenden Stomatitis auf.

Der Anteil von bereits in der Kindheit auftretenden Manifestationen lag mit 11,9 % der gesamten Fälle von rezidivierenden Stomatitis relativ niedrig und war auch unter den hauttestpositiven Patienten mit dieser Diagnose nicht höher (10,3 %).

Es fand sich bei der rezidivierenden Stomatitis eine deutliche Prädisposition des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen im Verhältnis 61,9 % : 38,1 %, die noch ausgeprägter war als die im Gesamtmaterial von Atopikern (57,0 % : 43,0 %).

Als Erklärung bietet sich an, daß der rezidivierenden Stomatitis häufig, nämlich in 61,9 % der Fälle, eine Nahrungsmittelallergie zugrunde lag und daß bei dieser Diagnose das weibliche Geschlecht gegenüber dem männlichen im Verhältnis 67,3 % : 32,7 % deutlich bevorzugt war, was sich dann auch bei der rezidivierenden Stomatitis bemerkbar machte.

Das durchschnittliche Aufnahmealter der Patienten mit rezidivierenden Stomatitis war mit 30,8 Jahren genau gleich dem der Patienten mit Nahrungsmittelallergie.

2.4.1.10. Rezidivierendes Zungenbrennen und Brennen der Mundschleimhaut

Morbidität von rezidivierendem Zungenbrennen und Brennen der Mundschleimhaut

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	REZIDIVIERENDES ZUNGENBRENNEN	20	0,8%
	ANDERE	2439	99,2%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTEST POSITIVE	REZIDIVIERENDES ZUNGENBRENNEN	13	1,0%
	ANDERE	1282	99,0%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%

Manifestationsalter von rezidivierendem Zungenbrennen und Brennen der Mundschleimhaut

PATIENTENGRUPPE	MA	n	h	h, rel.
REZIDIVIERENDES ZUNGENBRENNEN	VOR 14	2	0,1%	10,0%
	AB 14	18	0,7%	90,0%
	GESAMTGRUPPE	20	0,8%	100%
HAUTTEST POSITIVES REZIDIVIERENDES ZUNGENBRENNEN	VOR 14	1	0,1%	7,7%
	AB 14	12	0,9%	92,3%
	GESAMTGRUPPE	13	1,0%	100%

Geschlechtsrelation bei rezidivierendem Zungenbrennen und Brennen der Mundschleimhaut

GESCHLECHT	n	h, rel.
m	7	35,0%
w	13	65,0%
m+w	20	100%

Rezidivierendes Zungenbrennen, einschließlich Brennen der Mundschleimhaut, war mit einer Morbiditätsrate von 0,8 % noch seltener als die rezidivierende Stomatitis und stellte wie diese in unserem Patienten gut eine Sekundärdiagnose dar.

Unter den Hauttestpositiven war die Diagnose mit 1,0 % nicht signifikant häufiger als im Gesamtkollektiv (0,8 %), und unter den Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums trat sie überhaupt nicht auf.

Der Anteil von bereits in der Kindheit auftretenden Manifestationen lag mit 10,0 % der gesamten Fälle von rezidivierendem Zungenbrennen relativ niedrig und war auch unter den Hauttestpositiven Patienten mit diesem Krankheitsbild nicht höher (7,7 %).

Wie bei der rezidivierenden Stomatitis fand sich auch beim rezidivierenden Zungenbrennen eine deutliche Prädisposition des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen (65,0 % : 35,0 %), die noch ausgeprägter war als die im Gesamtmaterial von Atopikern (57,0 % : 43,0 %); und auch hier liegt die Erklärung darin, daß dem rezidivierenden Zungenbrennen häufig, nämlich in 60,0 % der Fälle, eine Nahrungsmittelallergie zugrunde lag, deren deutliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen (67,3 % : 32,7 %) sich dann auch auf die Geschlechtsrelation beim rezidivierenden Zungenbrennen auswirkte.

Das durchschnittliche Aufnahmealter der Patienten mit rezidivierendem Zungenbrennen lag mit 33,0 Jahren etwas höher als das des Gesamtmaterials von Atopikern (31,47 Jahre).

2.4.1.11. Nahrungsmittelallergie

Morbidität der Nahrungsmittelallergie und familiäre Belastung mit Nahrungsmittelallergie

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	n	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
ATOPIKER	NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE	211	8,6%	5	2,4%
	ANDERE	2248	91,4%	17	0,8%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	22	0,9%
HAUTTEST POSITIVE	NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE	135	10,4%	3	2,2%
	ANDERE	1160	89,6%	8	0,7%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%	11	0,8%
VERBREITERER	NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE	10	9,4%	-	
	ANDERE	96	90,6%	1	
	GESAMTGRUPPE	106	100%	1	

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der familiären Belastung mit Nahrungsmittelallergie zwischen Patienten mit Nahrungsmittelallergie und anderen Atopikern

VERGLEICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFWERT	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
ATOPIKER	NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE	2,4%	3,99	$p < 0,05$
	ANDERE	0,8%		

Manifestationsalter der Nahrungsmittelallergie und familiäre Belastung mit Nahrungsmittelallergie

PATIENTENGRUPPE	MA	n	h	h, rel.	FAM. BELASTUNG	
					n	ANTEIL
NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE	VOR 14	51	2,1%	24,2%	3	5,9%
	AB 14	160	6,5%	75,8%	2	1,3%
	GESAMTGRUPPE	211	8,6%	100%	5	2,4%
HAUTTEST POSITIVE MIT NAHRUNGSMITTELALLERGIE	VOR 14	30	2,3%	22,2%	1	
	AB 14	105	8,1%	77,8%	2	
	GESAMTGRUPPE	135	10,4%	100%	3	
VERBREITERER MIT NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE	VOR 14	3	2,8%	30,0%	-	
	AB 14	7	6,6%	70,0%	-	
	GESAMTGRUPPE	10	9,4%	100%	-	

Geschlechtsbezogene Morbidität der Nahrungsmittelallergie

PATIENTEN-GRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	m+w		m		w	
		n	h	n	h, rel.	n	h, rel.
ATOPIKER	NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE	211	8,6%	69	6,5%	142	10,7%
	ANDERE	2248	91,4%	988	93,5%	1260	89,9%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	1057	100%	1402	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Morbidität bei Nahrungsmittelallergie

VERGLEICHENE GRUPPEN		MORBIDITÄTS-RATE	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE	m	6,5%	9,51	$p < 0,01$
	w	10,7%		

Geschlechtsrelation bei Nahrungsmittelallergie und Bezug zum Manifestationsalter

NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE			VOR 14		AB 14	
GESCHLECHT	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
m	69	32,7%	19	37,3%	50	31,3%
w	142	67,3%	32	62,7%	110	68,7%
m+w	211	100%	51	100%	160	100%

Aufnahmealter bei Nahrungsmittelallergie und Bezug zu Geschlechtszugehörigkeit und familiärer Belastung mit Nahrungsmittelallergie

GESAMTGRUPPE	m	w	MIT FAM. BELASTUNG	OHNE FAM. BELASTUNG
30,8	28,4	31,9	20,8	37,0

Nahrungsmittelallergie, definiert als allergen-bestimmtes, nicht auf ein bestimmtes Symptom bezogenes Krankheitsbild, trat in unserem Patienten-gut mit einer Häufigkeit von 8,6 % der Fälle auf.

Der Anteil von positiven Hauttestungen war unter den Patienten mit Nahrungsmittelallergie (64,0 %) ebenso wie unter denen mit rezidivierender Stomatitis (69,0 %) und rezidivierendem Zungenbrennen (65,0 %) höher als

beim Gesamtkollektiv (52,7 %), so daß eine Tendenz zu relativ günstigeren Möglichkeiten allergologischer Diagnostik mittels des Hauttestverfahrens zum Ausdruck kam.

Jedoch war die Morbiditätsrate von Nahrungsmittelallergie unter den Patienten mit positiven Hauttests (10,4 %) gegenüber der im Gesamtmateriell (8,6 %) nicht genügend erhöht, um dieser Tendenz eine statistische Signifikanz zu geben.

Der Anteil von Verbreiterern an der Gesamtheit von hauttestpositiven Patienten mit Nahrungsmittelallergie (7,4 %) war etwas niedriger als der Anteil von Verbreiterern an der Gesamtheit von Hauttestpositiven (8,2 %); und entsprechend war die Morbiditätsrate von Nahrungsmittelallergie in der Gruppe der Verbreiterern mit 9,4 % etwas niedriger als in der der Hauttestpositiven (10,4 %), so daß sich für die Patienten mit Nahrungsmittelallergie im Vergleich zum Gesamtkollektiv kein erhöhter Trend zur Verbreiterung des Antigenspektrums ergab.

Die spezifische familiäre Belastung der Patienten mit Nahrungsmittelallergie war mit 2,4 % zwar deutlich niedriger als die der Pollinotiker (30,8 %), der Asthmatiker (17,2 %) und der Neurodermitiker (11,0 %).

Jedoch war die familiäre Belastung mit Nahrungsmittelallergie bei den an Nahrungsmittelallergie Erkrankten statistisch signifikant größer als bei den von diesem Krankheitsbild freien Patienten (2,4 % : 0,8 %), so daß sich eine spezifische allergische Diathese auch für die Nahrungsmittelallergie nachweisen ließ.

Diese familiäre Belastung mit Nahrungsmittelallergie war für die Gesamtgruppe von Hauttestpositiven (0,8 %) nicht größer als für die Gesamtheit von Atopikern (0,9 %); und auch für die jeweils an Nahrungsmittelallergie Erkrankten fand sich hinsichtlich dieser spezifischen familiären Belastung kein Unterschied zwischen der Gruppe der Hauttestpositiven (2,2 %) und der Gesamtheit (2,4 %).

Demnach gilt auch für die Nahrungsmittelallergie die von ADKINSON (1920) für das Bronchialasthma getroffene Feststellung, daß zwischen spezifischer familiärer Belastung und Hauttestreagibilität auf Allergene kein Zusammenhang besteht.

Der Anteil von bereits in der Kindheit auftretenden Manifestationen der Nahrungsmittelallergie (24,2 %) nahm im Vergleich zu dem entsprechenden Anteil bei den übrigen untersuchten Erkrankungen eine Mittelstellung ein und wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Nahrungsmittel-

allergikern mit positiven Hauttests (22,2 %), bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums (30,0 %), und denen des Gesamtmaterials (24,2 %) auf. Von dem 14. Lebensjahr manifestierende Patienten mit Nahrungsmittelallergie wiesen gegenüber später manifestierenden eine erhöhte spezifische familiäre Belastung auf (5,9 % : 1,3 %). Jedoch ergab sich wegen zu geringer Anzahl familiär spezifisch belasteter Nahrungsmittelallergiker für den Einfluß der familiären Belastung auf das Manifestationsalter keine statistische Signifikanz, wie sie bei Pollinose, allergischer Rhinitis und Neurodermitis gefunden wurde.

Unter den in der Kindheit manifestierenden Patienten mit Nahrungsmittelallergie war der Anteil des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen mit einer Relation von 37,3 % : 62,7 % höher als unter den später manifestierenden (31,3 % : 68,7 %), so daß auch bei diesem Krankheitsbild eine Tendenz im Sinne der von VON PFAUNDLER (1940) postulierten Wechselwendigkeit der Atopien festgestellt werden konnte.

Unter der Gesamtheit von Patienten mit Nahrungsmittelallergie fand sich eine Prädisposition des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen im Verhältnis 67,3 % : 32,7 %, die wesentlich deutlicher war als bei den meisten übrigen untersuchten Erkrankungen und damit ausgeprägter als die beim Gesamtmaterial von Atopikern (57,0 % : 43,0 %).

Die Morbiditätsrate von Nahrungsmittelallergie war unter den weiblichen Atopikern mit 10,1 % statistisch signifikant größer als unter den männlichen mit 6,5 %, was die Prädisposition des weiblichen Geschlechts bei dieser Erkrankung statistisch belegt.

Das durchschnittliche Aufnahmealter der Patienten mit Nahrungsmittelallergie war mit 30,8 Jahren nicht wesentlich verschieden von dem des Gesamtmaterials (31,47 Jahre), so daß unsere Feststellung einer Mittelstellung des Manifestationsalters im Vergleich zu den übrigen untersuchten Erkrankungen gestützt wird.

Das durchschnittliche Aufnahmealter der Patienten mit Nahrungsmittelallergie war unter denen mit spezifischer familiärer Belastung (20,8 Jahre) deutlich niedriger als unter denen ohne eine solche familiäre Belastung (31,0 Jahre), das von männlichen Patienten mit Nahrungsmittelallergie (28,4 Jahre) war niedriger als das von weiblichen (31,9 Jahre).

Damit wird auch für die Patienten mit Nahrungsmittelallergie die Annahme gestützt, daß familiäre Belastung und Geschlechtszugehörigkeit einen Einfluß auf das Manifestationsalter ausüben.

2.4.1.12. Kontaktallergie

Morbidität der Kontaktallergie und familiäre Belastung mit Kontaktallergie

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
ATOPIKER	KONTAKTALLERGIE	255	10,4%	10	3,9%
	ANDERE	2204	89,6%	28	1,3%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	38	1,5%
HAUTTEST POSITIVE	KONTAKTALLERGIE	139	10,7%	5	3,6%
	ANDERE	1156	89,3%	15	1,3%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%	20	1,5%
VERBREITERER	KONTAKTALLERGIE	8	7,5%	-	
	ANDERE	98	92,5%	-	
	GESAMTGRUPPE	106	100%	-	

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der familiären Belastung mit Kontaktallergie zwischen Patienten mit Kontaktallergie und anderen Atopikern

VERGLEICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFFASS	IRRORTUMS-WAHRSCHEINL.
ATOPIKER	KONTAKTALLERGIE	3,9%	8,89	$p < 0,01$
	ANDERE	1,3%		

Manifestationsalter der Kontaktallergie und familiäre Belastung mit Kontaktallergie

PATIENTENGRUPPE	PA	n	h	h, rel.	FAM. BELASTUNG	
					n	ANTEIL
KONTAKTALLERGIE	VOR 14	39	1,6%	15,3%	5	12,8%
	AB 14	216	8,8%	84,7%	5	2,3%
	GESAMTGRUPPE	255	10,4%	100%	10	3,9%
HAUTTEST POSITIVE MIT KONTAKTALLERGIE	VOR 14	27	2,1%	19,4%	3	11,1%
	AB 14	112	8,6%	80,6%	2	1,8%
	GESAMTGRUPPE	139	10,7%	100%	5	3,6%
VERBREITERER MIT KONTAKTALLERGIE	VOR 14	1	0,9%	12,5%	-	
	AB 14	7	6,6%	87,5%	-	
	GESAMTGRUPPE	8	7,5%	100%	-	

Signifikanzbestimmung für den Unterschied der familiären Belastung mit Kontaktallergie in Abhängigkeit vom Manifestationsalter bei Patienten mit Kontaktallergie

VERGLICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
KONTAKTALLERGIE	VOR 14	12,8%	7,09	$p < 0,01$
	AB 14	2,3%		

Geschlechtsbezogene Morbidität der Kontaktallergie

GRUPPE	PATIENTEN- SUBGRUPPE	m+w		m		w	
		n	h	n	h, rel.	n	h, rel.
ATOPIKER	KONTAKTALLERGIE	255	10,4%	81	7,7%	174	12,4%
	ANDERE	2204	89,6%	976	92,3%	1228	87,6%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	1057	100%	1402	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Morbidität bei Kontaktallergie

VERGLICHENE GRUPPEN		MORBIDITÄTS- RATE	PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
KONTAKTALLERGIE	m	7,7%	14,11	$p < 0,001$
	w	12,4%		

Geschlechtsrelation bei Kontaktallergie und Bezug zum Manifestationsalter

GESCHLECHT	KONTAKTALLERGIE		VOR 14		AB 14	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
m	81	31,8%	15	38,5%	66	30,6%
w	174	68,2%	24	61,5%	150	69,4%
m+w	255	100%	39	100%	216	100%

Aufnahmealter bei Kontaktallergie und Bezug zu Geschlechtszugehörigkeit und familiärer Belastung mit Kontaktallergie

GESAMTGRUPPE	m	w	MIT FAM. BELASTUNG	OHNE FAM. BELASTUNG
33,3	30,3	34,6	28,0	33,5

Kontaktallergie, definiert über den Modus des Antigenkontaktes über die äußere Haut und damit nicht beschränkt auf das allergische Kontaktekzem, sondern auch allergische Kontaktdermatitis, z.B. auf Primeln, einbeziehend, trat in unserem Patientengut mit einer Häufigkeit von 10,4 % der Fälle auf und ist als Sekundärdiagnose aufzufassen.

Die Morbiditätsrate war unter den Patienten mit positiven Hauttests (10,7 %), bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums (7,5 %), nicht signifikant verschieden von der im Gesamtkollektiv (10,4 %).

Umgekehrt entsprach der Anteil von Hauttestpositiven unter den Kontaktallergikern (54,5 %) etwa dem von Hauttestpositiven im Gesamtmaterial (52,7 %); und der Anteil von Verbreitern an der Gesamtheit von Hauttestpositiven Kontaktallergikern (5,8 %) war sogar etwas niedriger als der Anteil von Verbreitern an der Gesamtheit von Hauttestpositiven (8,2 %). Demnach wiesen die Kontaktallergiker im Vergleich zum Gesamtkollektiv weder günstigere Möglichkeiten allergologischer Diagnostik mittels des Hauttestverfahrens noch erhöhten Trend zur Verbreiterung des Allergenspektrums auf.

Die spezifische familiäre Belastung der Kontaktallergiker war mit 3,9 % zwar deutlich niedriger als die der Polliniker (30,8 %), der Asthmiker (17,2 %) und der Neurodermitiker (17,0 %). Jedoch war die familiäre Belastung mit Kontaktallergie bei den Kontaktallergikern statistisch signifikant größer als bei den Patienten ohne Kontaktallergie (3,9 % : 1,3 %), so daß eine spezifische allergische Diathese mit familiär gleichen Organwahl auch für dieses Krankheitsbild nachweisbar war.

Die familiäre Belastung mit Kontaktallergie der Gesamtgruppe von Hauttestpositiven war mit 1,5 % genau gleich groß wie die des Gesamtkollektivs; und auch für die jeweils an Kontaktallergie Erkrankten fand sich hinsichtlich dieser spezifischen familiären Belastung kein wesentlichen Unterschied zwischen den Hauttestpositiven (3,6 %) und der Gesamtheit (3,9 %).

Die von ADKINSON (1920) für Bronchialasthma getroffene Feststellung, daß zwischen spezifischer familiärer Belastung und Hauttestempfindlichkeit keine Beziehung besteht, gilt demnach auch für die Kontaktallergie.

Der Anteil von in der Kindheit auftretenden Manifestationen lag mit 15,3 % der Gesamtheit von Kontaktallergiefällen niedriger als bei den meisten übrigen untersuchten Erkrankungen und wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kontaktallergikern mit positiven Hauttests (19,4 %), bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums (12,5 %), und denen des

Gesamtmaterials (15,3 %) auf.

Der größte Teil der Kontaktallergiker (84,7 %) manifestierte also erst im Erwachsenenalter, was die Literaturmeinung bestätigt, daß dieses Krankheitsbild in der Regel in höherem Alter auftritt.

Von dem 14. Lebensjahr erkrankte Kontaktallergiker wiesen gegenüber später manifestierenden eine statistisch signifikant erhöhte familiäre Belastung auf (12,8 % : 2,3 %), so daß der in der Literatur umstrittene Einfluß der familiären Belastung auf das Manifestationsalter für unser Material von Kontaktallergikern belegt wurde.

Zwischen den in der Kindheit manifestierenden Kontaktallergikern des Gesamtmaterials und der entsprechenden Gruppe mit positiven Hauttests fand sich bezüglich dieser spezifischen familiären Belastung mit 12,8 %, bzw. 11,1 %, kein wesentlicher Unterschied.

Unter den vor dem 14. Lebensjahr erkrankten Kontaktallergikern war der Anteil des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen mit einer Relation von 38,5 % : 61,5 % höher als unter den später manifestierenden (30,6 % : 69,4 %), was auch für diese Diagnose eine Tendenz im Sinne der Wechselwendigkeit (VON PFÄUNDLER 1940) zum Ausdruck brachte.

Die Prädisposition des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen war bei der Kontaktallergie mit einem Verhältnis von 68,2 % : 31,8 % wesentlich ausgeprägter als beim Gesamtmaterial (57,0 % : 43,0 %).

Die Morbiditätsrate von Kontaktallergie war unter den weiblichen Atopikern mit 12,4 % statistisch hoch signifikant größer als unter den männlichen mit 7,7 %, was die in der Literatur für diese Erkrankung angegebene Prädisposition des weiblichen Geschlechts belegt.

Das durchschnittliche Aufnahmealter der Kontaktallergiker war mit 33,3 Jahren höher als das des Gesamtmaterials (31,47 Jahre). Dieser Befund bestätigt das von uns festgestellte und in der Literatur angegebene in der Regel späte Auftreten von Kontaktallergie.

Das durchschnittliche Aufnahmealter der Kontaktallergiker war unter denen mit spezifischer familiärer Belastung (28,0 Jahre) niedriger als unter denen ohne eine solche familiäre Belastung (33,5 Jahre), das von männlichen Kontaktallergikern (30,3 Jahre) war niedriger als das von weiblichen (34,6 Jahre).

Damit wird für die Patienten mit Kontaktallergie die Annahme gestützt, daß familiäre Belastung und Geschlechtszugehörigkeit einen Einfluß auf das Manifestationsalter ausüben.

2.4.1.13. Anzneimittelallergie

Morbidität der Arzneimittelallergie und familiäre Belastung mit Arzneimittelallergie

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h	FAM. BELASTUNG	
				n	rel. FIL
ATOPIKER	ARZNEIMITTEL-ALLERGIE	130	5,3%	1	0,8%
	ANDERE	2329	94,7%	11	0,5%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	12	0,5%
HAUTTEST POSITIVE	ARZNEIMITTEL-ALLERGIE	50	3,9%	-	-
	ANDERE	1245	96,1%	7	-
	GESAMTGRUPPE	1295	100%	-	-

Manifestationsalter der Arzneimittelallergie

PATIENTENGRUPPE	PA	n	h	h, rel.
ARZNEIMITTEL-ALLERGIE	VOR 14	13	0,5%	10,0%
	AB 14	117	4,8%	90,0%
	GESAMTGRUPPE	130	5,3%	100%
HAUTTEST POSITIVE MIT ARZNEIMITTEL-ALLERGIE	VOR 14	4	0,3%	8,0%
	AB 14	46	3,6%	92,0%
	GESAMTGRUPPE	50	3,9%	100%

Geschlechtsbezogene Morbidität der Arzneimittelallergie

GRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	m+w		m		w	
		n	h	n	h, rel.	n	h, rel.
ATOPIKER	ARZNEIMITTEL-ALLERGIE	130	5,3%	31	2,9%	99	7,1%
	ANDERE	2329	94,7%	1026	97,1%	1303	92,9%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	1057	100%	1402	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Morbidität bei Arzneimittelallergie

VERGLICHENE GRUPPEN		MORBIDITÄTS-RATE	PRÜFWERT	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
ARZNEIMITTEL-ALLERGIE	m	2,9%	19,70	$p < 0,001$
	w	7,1%		

Geschlechtsrelation bei Arzneimittellallergie und Bezug zum Manifestationsalter

GESCHLECHT	ARZNEIMITTEL- ALLERGIE		VOR 14		AB 14	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
m	31	23,8%	5	38,5%	26	22,2%
w	99	76,2%	8	61,5%	91	77,8%
m+w	130	100%	13	100%	117	100%

Aufnahmealter bei Arzneimittellallergie und Bezug zur Geschlechtszugehörigkeit

GESAMTGRUPPE	m	w
37,7	37,0	37,9

Arzneimittellallergie, definiert als allergen-bestimmtes, nicht auf ein bestimmtes Symptom beschränktes Krankheitsbild, kann durch jeden der vier Reaktionstypen nach COOPER und CELL (1963) bedingt sein. Sie trat in unserem Patientenstud mit einer Häufigkeit von 5,3 % auf, was den in der Literatur angegebenen Schätzungen der Morbidität in der Gesamtbevölkerung entspricht, und stellte für unser Material lediglich eine Sekundärdiagnose dar.

Unter den Hauttestpositiven war die Diagnose Arzneimittellallergie mit 3,9 % noch seltener als im Gesamtkollektiv (5,3 %), und unter den Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums trat sie überhaupt nicht auf. Die spezifische familiäre Belastung der Arzneimittellempfindlichen war mit nur 0,8 % sehr niedrig. Daher konnte keine statistische Signifikanz für den Unterschied in der familiären Belastung mit Medikamentenallergie zwischen den Patienten mit Arzneimittellallergie und den Patienten ohne Arzneimittellallergie (0,8 % : 0,5 %) gefunden werden, so daß eine spezifische allergische Diathese für diese Erkrankung nicht nachweisbar war. Der Anteil von bereits in der Kindheit auftretenden Manifestationen lag mit nur 10,0 % der Fälle von Medikamentenallergie niedriger als bei den meisten übrigen untersuchten Erkrankungen und wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Arzneimittellempfindlichen mit positiven Hauttests (8,0 %) und denen des Gesamtmaterials (10,0 %) auf.

Der größte Teil der Medikamentenempfindlichen (90,0 %) manifestierte also

erst im Erwachsenenalter, was die allgemeine Literaturmeinung bestätigt, daß dieses Krankheitsbild meist erst in höherem Alter beobachtet wird. Unter den in der Kindheit manifestierenden Patienten mit Arzneimittelallergie war der Anteil des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen mit einer Relation von 38,5 % : 61,5 % höher als unter den später manifestierenden (22,2 % : 77,8 %), so daß eine Tendenz im Sinne der Wechselwendigkeit (VON PFAUNDLER 1940) auch für diese Diagnose zum Ausdruck kam.

Bei der Gesamtheit von Arzneimittelallergikern war die Prädisposition des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen mit einem Verhältnis von 76,2 % : 23,8 % ausgeprägter als bei allen übrigen untersuchten allergischen Erkrankungen und also auch wesentlich deutlicher als im Gesamtmaterial von Atopikern (57,0 % : 43,0 %).

Die Morbiditätsrate von Medikamentenallergie war bei weiblichen Atopikern mit 7,1 % statistisch hoch signifikant größer als bei männlichen mit 2,9 %, so daß die in der Literatur angegebene Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei Arzneimittelallergie eindrucksvoll belegt wurde.

Das durchschnittliche Aufnahmealter der Medikamentenempfindlichen war mit 37,7 Jahren erheblich höher als das des Gesamtmaterials (31,47 Jahre). Dieser Befund bestätigt das von uns festgestellte und in der Literatur angegebene meist späte Auftreten von Medikamentenallergie.

Das durchschnittliche Aufnahmealter der männlichen Arzneimittelallergiker (37,0 Jahre) war nur geringfügig niedriger als das der weiblichen (37,9 Jahre), so daß sich aus diesem Vergleich kein zusätzliches Indiz für den Einfluß der Geschlechtszugehörigkeit auf das Manifestationsalter ableiten ließ.

2.4.1.14. Insektenstichallergie

Prävalenz der Insektenstichallergie und familiäre Belastung mit Insektenstichallergie

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
ATOPIKER	INSEKTENSTICH-ALLERGIE	9	0,4%	1	11,1%
	ANDERE	2450	99,6%	1	0,04%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	2	0,1%

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der familiären Belastung mit Insektenstichallergie zwischen Patienten mit Insektenstichallergie und anderen Atopikern

VERGLEICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRORTUMS-WAHRSCHEINL.
ATOPIKER	INSEKTENSTICH-ALLERGIE	11,1%	33,31	$p < 0,001$
	ANDERE	0,04%		

Manifestationsalter der Insektenstichallergie und familiäre Belastung mit Insektenstichallergie

PATIENTENGRUPPE	PA	n	h	h, rel.	FAM. BELASTUNG	
					n	ANTEIL
INSEKTENSTICH-ALLERGIE	VOR 14	6	0,2%	66,7%	1	16,7%
	AB 14	3	0,1%	33,3%	-	-
	GESAMTGRUPPE	9	0,4%	100%	1	11,1%

Geschlechtsrelation bei Insektenstichallergie und Bezug zum Manifestationsalter

	INSEKTENSTICH-ALLERGIE		VOR 14		AB 14	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
m	5	55,6%	4	66,7%	1	33,3%
w	4	44,4%	2	33,3%	2	66,7%
m+w	9	100%	6	100%	3	100%

Aufnahmealter bei Insektenstichallergie und Bezug zur Geschlechtszugehörigkeit

GESAMTGRUPPE	m	w
17,6	14,2	21,8

Für die Insektenstichallergie ermittelten SETTIPANE ET AL. (1972) in den USA eine Morbiditätsrate von 0,8 % der Gesamtbevölkerung.

In unserem Material trat die Insektenstichallergie als Primärdiagnose auf, deren Häufigkeit mit 0,4 % nicht höher war, als für die Gesamtbevölkerung anzunehmen ist.

Die familiäre Belastung mit Insektenstichallergie war bei den Patienten mit dieser Diagnose gegenüber denen ohne diese Diagnose zwar rechnerisch hoch signifikant größer. Jedoch sollten daraus in Anbetracht der in unserem Material geringen Zahl familiär spezifisch belasteter Insektenstichallergiker keine Schlüsse gezogen werden.

Der größte Teil der Fälle (66,7 %) wurde bereits vor dem 14. Lebensjahr beobachtet. Entsprechend niedrig war bei den Patienten mit Insektenstichallergie das durchschnittliche Aufnahmealter (17,6 Jahre), das deutlich unter dem des Gesamtmaterials lag (31,47 Jahre).

Unter den bereits in der Kindheit beobachteten Fällen überwog das männliche Geschlecht gegenüber dem weiblichen im Verhältnis 4 : 2, während es unter den später beobachteten im Verhältnis 1 : 2 zurücktrat.

Dem entspricht der Befund, daß das durchschnittliche Aufnahmealter der männlichen Patienten mit Insektenstichallergie (14,2 Jahre) niedriger war als das der weiblichen (21,8 Jahre).

2.4.1.15. Rezidivierende oder chronische Tonsillitis

Morbidität der rezidivierenden oder chronischen Tonsillitis

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	TONSILLITIS	1122	45,6%
	ANDERE	1337	54,4%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTESTPOSITIVE	TONSILLITIS	502	38,8%
	ANDERE	793	61,2%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%
VERBREITERER	TONSILLITIS	32	30,2%
	ANDERE	74	69,8%
	GESAMTGRUPPE	106	100%

Manifestationsalter der rezidivierenden oder chronischen Tonsillitis

PATIENTENGRUPPE	MA	n	h	h, rel.
TONSILLITIS	VOR 14	315	12,8%	28,1%
	AB 14	807	32,8%	71,9%
	GESAMTGRUPPE	1122	45,6%	100%
HAUTTESTPOSITIVE MIT TONSILLITIS	VOR 14	155	12,0%	30,9%
	AB 14	347	26,8%	69,1%
	GESAMTGRUPPE	502	38,8%	100%
VERBREITERER MIT TONSILLITIS	VOR 14	17	16,0%	53,1%
	AB 14	15	14,2%	46,9%
	GESAMTGRUPPE	32	30,2%	100%

Signifikanzbestimmung für den Unterschied im Anteil von Vor-14-Erkrankten mit rezidivierender oder chronischer Tonsillitis zwischen den Verbreitern und der Gesamtheit von Atopikern, bzw. Hauttestpositiven

VERGLEICHENE GRUPPEN	VOR-14- TONSILLITIS	PRÜFWERT	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
VERBREITERER ATOPIKER	53,1% 28,1%	8,34	$p < 0,01$
VERBREITERER HAUTTESTPOSITIVE	53,1% 30,9%	5,84	$p < 0,05$

Geschlechtsrelation bei rezidivierender oder chronischer Tonsillitis und Bezug zum Manifestationsalter

GESCHLECHT	TONSILLITIS		VOR 14		AB 14	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
m	476	42,4%	159	50,5%	317	39,3%
w	646	57,6%	156	49,5%	490	60,7%
m+w	1122	100%	315	100%	807	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Manifestationsalter bei rezidivierender oder chronischer Tonsillitis

VERGLEICHENE GRUPPEN		TONSILLITIS		PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
		VOR 14	AB 14		
TONSILLITIS	m	50,5%	39,3%	11,17	$p < 0,001$
	w	49,5%	60,7%		

Aufnahmealter bei rezidivierender oder chronischer Tonsillitis und Bezug zur Geschlechtszugehörigkeit

GESAMTGRUPPE	m	w
31,2	29,0	32,8

Rezidivierende oder chronische Tonsillitis, einschließlich Fällen von Adenektomie oder Tonsillektomie, war in unserem Material mit einer Morbiditätsrate von 45,6 % eine häufige Sekundärdiagnose.

Unter den Patienten mit positiven Hauttests, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums, war diese Morbiditätsrate mit 38,8 %, bzw. 30,2 %, nicht höher als im Gesamtmaterial (45,6 %).

Der Anteil von bereits in der Kindheit auftretenden Manifestationen war mit 28,1 % der Fälle von Tonsillitis ähnlich hoch wie bei allergischer Rhinitis (24,1 %), chronischer oder rezidivierender Bronchitis (26,9 %) sowie chronischen oder rezidivierenden Lymphknotenschwellungen (26,0 %). Bezüglich dieses Anteils von Manifestationen vor dem 14. Lebensjahr fand sich zwischen den hauttestpositiven Patienten mit Tonsillitis (30,9 %) und der Gesamtheit von Tonsillitisfällen (28,1 %) kein signifikanter Unterschied.

Dagegen war dieser Anteil von kindlichen Manifestationen bei den Pati-

enten mit Tonsillitis aus der Gruppe der Verbreiterer (53,1 %) statistisch signifikant größer als bei der Gesamtheit von Tonsillitisfällen unter den Atopikern (28,1 %), bzw. den Hauttestpositiven (30,9 %).

Tonsillitisfälle mit späterer Verbreiterung des Antigenspektrums erkrankten also signifikant häufiger schon in der Kindheit an Tonsillitiden als die übrigen Tonsillitisfälle, was im Zusammenhang mit der bereits im Abschnitt 2.3.5. diskutierten Bedeutung der lymphatischen Diathese für eine spätere Verbreiterung des Allergenspektrums zu sehen ist.

Die aus der Literatur bekannte Bedeutung der Tonsillen für die Immunantwort auf Infekte, insbesondere auch auf Virusinfekte, könnte hierbei eine wichtige Rolle spielen.

Die Geschlechtsrelation bei Tonsillitis entsprach mit einem Überwiegen des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen im Verhältnis 57,6 % : 42,4 % der des Gesamtmaterials von Atopikern (57,0 % : 43,0 %).

Unter den in der Kindheit an rezidivierender oder chronischer Tonsillitis erkrankten Patienten war das männliche Geschlecht gegenüber dem weiblichen im Verhältnis 50,5 % : 49,5 % bevorzugt betroffen, während es unter den später erkrankten im Verhältnis 39,3 % : 60,7 % in der Minderzahl war. Die Abhängigkeit des Manifestationsalters von der Geschlechtszugehörigkeit war statistisch hoch signifikant.

Vor dem 14. Lebensjahr überwog unter den Patienten mit Tonsillitis das männliche Geschlecht, danach das weibliche, so daß auch für diese Diagnose die von VON PFAUNDLER (1940) postulierte Wechselwendigkeit belegt wurde.

Das durchschnittliche Aufnahmealter der Patienten mit Tonsillitis war mit 31,2 Jahren nahezu gleich dem des Gesamtmaterials von Atopikern (31,47 Jahre). Das der männlichen Fälle war mit 29,0 Jahren niedriger als das der weiblichen (32,8 Jahre), was unsere Feststellung eines Einflusses der Geschlechtszugehörigkeit auf das Manifestationsalter bei rezidivierender oder chronischer Tonsillitis stützt.

2.4.1.16. Rezidivierende oder chronische Lymphknotenschwellungen

Morbidität der rezidivierenden oder chronischen Lymphknotenschwellungen

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	LYMPHKNOTEN-SCHWELLUNGEN	951	38,7%
	ANDERE	1508	61,3%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTESTPOSITIVE	LYMPHKNOTEN-SCHWELLUNGEN	427	33,0%
	ANDERE	868	67,0%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%
VERBREITERER	LYMPHKNOTEN-SCHWELLUNGEN	21	19,8%
	ANDERE	85	80,2%
	GESAMTGRUPPE	106	100%

Manifestationsalter der rezidivierenden oder chronischen Lymphknotenschwellungen

PATIENTENGRUPPE	MA	n	h	h, rel.
LYMPHKNOTEN-SCHWELLUNGEN	VOR 14	247	10,0%	26,0%
	AB 14	704	28,6%	74,0%
	GESAMTGRUPPE	951	38,7%	100%
HAUTTESTPOSITIVE MIT LYMPHKNOTEN-SCHWELLUNGEN	VOR 14	116	9,0%	27,2%
	AB 14	311	24,0%	72,8%
	GESAMTGRUPPE	427	33,0%	100%
VERBREITERER MIT LYMPHKNOTEN-SCHWELLUNGEN	VOR 14	8	7,6%	38,1%
	AB 14	13	12,3%	61,9%
	GESAMTGRUPPE	21	19,8%	100%

Geschlechtsrelation bei rezidivierenden oder chronischen Lymphknotenschwellungen und Bezug zum Manifestationsalter

GESCHLECHT	LYMPHKNOTEN-SCHWELLUNGEN		VOR 14		AB 14	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
m	395	41,5%	122	49,4%	273	38,8%
w	556	58,5%	125	50,6%	431	61,2%
m+w	951	100%	247	100%	704	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Manifestationsalter bei rezidivierenden oder chronischen Lymphknotenschwellungen

VERGLICHENE GRUPPEN		LYMPHKNOTENSCHW.		PRÜFMASS	IRRRTUMSWAHRSCH. INL.
		VOR 14	AB 14		
LYMPHKNOTENSCHWELLUNGEN	m	49,4%	38,8%	8,05	$p < 0,01$
	w	50,6%	61,2%		

Aufnahmealter bei rezidivierenden oder chronischen Lymphknotenschwellungen und Bezug zur Geschlechtszugehörigkeit

GLS, ALTGRUPPE	m	w
31,3	29,0	32,9

Das für rezidivierende oder chronische Lymphknotenschwellungen erhobene Zahlenmaterial ähnelt weitgehend dem bei rezidivierender oder chronischer Tonsillitis gefundenen, da beide Symptome häufig miteinander korreliert waren.

Wie Tonsillitis, stellten auch Lymphknotenschwellungen mit einer Morbiditätsrate von 38,7 % eine häufige Sekundärdiagnose dar.

Diese Morbiditätsrate war unter den Patienten mit positiven Hauttests (33,0 %), bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums (19,8 %), nicht höher als im Gesamtmaterial (38,7 %).

Der Anteil von bereits in der Kindheit auftretenden Manifestationen lag mit 26,0 % der Fälle von Lymphknotenschwellungen in der gleichen Größenordnung wie der entsprechende Anteil bei allergischer Rhinitis (24,1 %), chronischer oder rezidivierender Bronchitis (26,9 %) sowie chronischer oder rezidivierender Tonsillitis (28,1 %).

Hinsichtlich dieses Anteils kindlicher Manifestationen unterschieden sich die hauttestpositiven Patienten mit Lymphknotenschwellungen (27,2 %) nicht wesentlich von der Gesamtheit der Patienten mit dieser Diagnose (26,0 %).

Bei den Patienten mit Lymphknotenschwellungen aus der Gruppe der Verbreiterer war dieser Anteil kindlicher Manifestationen mit 38,1 % deutlich höher als bei den beiden Vergleichsgruppen. Jedoch ergab sich für diesen Unterschied keine statistische Signifikanz, wie sie bei den übrigen Manifestationen der lymphatischen Diathese gefunden wurde.

Die Geschlechtsverteilung bei den Patienten mit Lymphknotenschwellungen war mit einer Bevorzugung des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen im Verhältnis 58,5 % : 41,5 % nahezu genauso wie im Gesamtmaterial (57,0 % : 43,0 %).

Unter den bereits in der Kindheit mit Lymphknotenschwellungen Erkrankten war der Anteil des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen mit einer Relation von 49,4 % : 50,6 % deutlich höher als unter den später mit diesem Symptom Erkrankten (38,8 % : 61,2 %).

Die Abhängigkeit des Manifestationsalters von der Geschlechtszugehörigkeit war statistisch signifikant und bestätigt eine Tendenz im Sinne der Poikilotropie (VON PFAUNDLER 1940) auch für diese Diagnose.

Das durchschnittliche Aufnahmealter der Patienten mit Lymphknotenschwellungen war mit 31,3 Jahren nahezu gleich dem des Gesamtmaterials (31,47 Jahre), das der männlichen Fälle (29,0 Jahre) war niedriger als das der weiblichen (32,9 Jahre).

Dieser Befund stützt unsere Feststellung, daß auch bei rezidivierenden oder chronischen Lymphknotenschwellungen die Geschlechtszugehörigkeit einen Einfluß auf das Manifestationsalter ausübt.

2.4.1.17. Rezidivierende oder chronische Sinusitis

Morbidität der rezidivierenden oder chronischen Sinusitis

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	SINUSITIS	473	19,2%
	ANDERE	1986	80,8%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTESTPOSITIVE	SINUSITIS	167	12,9%
	ANDERE	1128	87,1%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%
VERBREITERER	SINUSITIS	12	11,3%
	ANDERE	94	88,7%
	GESAMTGRUPPE	106	100%

Manifestationsalter der rezidivierenden oder chronischen Sinusitis

PATIENTENGRUPPE	PA	n	h	h, rel.
SINUSITIS	VOR 14	49	2,0%	10,4%
	AB 14	424	17,2%	89,6%
	GESAMTGRUPPE	473	19,2%	100%
HAUTTESTPOSITIVE MIT SINUSITIS	VOR 14	16	1,2%	9,6%
	AB 14	151	11,7%	90,4%
	GESAMTGRUPPE	167	12,9%	100%
VERBREITERER MIT SINUSITIS	VOR 14	4	3,8%	33,3%
	AB 14	8	7,5%	66,7%
	GESAMTGRUPPE	12	11,3%	100%

Signifikanzbestimmung für den Unterschied im Anteil von Vor-14-Erkrankten mit rezidivierender oder chronischer Sinusitis zwischen den Verbreiterern und der Gesamtheit von Atopikern, bzw. Hauttestpositiven

VERGLEICHENE GRUPPEN	VOR-14- SINUSITIS	PRÜFPASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
VERBREITERER ATOPIKER	33,3% 10,4%	4,21	$p < 0,05$
VERBREITERER HAUTTESTPOSITIVE	33,3% 9,6%	4,20	$p < 0,05$

Geschlechtsrelation bei rezidivierender oder chronischer Sinusitis und Bezug zum Manifestationsalter

GESCHLECHT	SINUSITIS		VOR 14		AB 14	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
m	199	42,1%	23	46,9%	176	41,5%
w	274	57,9%	26	53,1%	248	58,5%
m+w	473	100%	49	100%	424	100%

Aufnahmealter bei rezidivierender oder chronischer Sinusitis und Bezug zur Geschlechtszugehörigkeit

GLSANTGRUPPE	m	w
34,9	33,2	36,1

Rezidivierende oder chronische Sinusitis erschien in 19,2 % der Fälle des Gesamtkollektivs in der Anamnese und war in den Teilgruppen der Patienten mit positiven Hauttests (12,9 %), bzw. mit Verbreiterung des Antigen-spektrums (11,3 %), nicht häufiger als im Gesamtmaterial.

Der Anteil von bereits in der Kindheit auftretenden Manifestationen lag mit 10,4 % der Gesamtheit von Sinusitisfällen deutlich niedriger als bei den meisten übrigen untersuchten allergischen Krankheitsbildern, was für ein in der Regel spätes Auftreten dieser Erkrankung spricht.

Bezüglich dieses Anteils von Manifestationen vor dem 14. Lebensjahr fand sich zwischen den hauttestpositiven Patienten mit Sinusitis (9,6 %) und der Gesamtheit von Sinusitisfällen (10,4 %) kein signifikanter Unterschied.

Dagegen war bei den Patienten mit Sinusitis aus der Gruppe der Verbreiterer dieser Anteil von kindlichen Manifestationen mit 33,3 % statistisch signifikant größer als bei der Gesamtheit von Sinusitisfällen unter den Atopikern (10,4 %), bzw. den Hauttestpositiven (9,6 %).

Sinusitisfälle mit späterer Verbreiterung des Antigen-spektrums erkrankten also signifikant häufiger schon in der Kindheit an Sinusitis als die übrigen Sinusitisfälle, so daß sich auch bei diesem Symptom die in Abschnitt 2.3.5. diskutierte Bedeutung der lymphatischen Diathese für eine spätere Verbreiterung des Allergenspektrums ausdrückte.

Das weibliche Geschlecht war unter den Patienten mit rezidivierender oder chronischer Sinusitis gegenüber dem männlichen im Verhältnis 57,9 % :

42,7 % bevorzugt.

Damit fand sich bei Sinusitis nahezu die gleiche Geschlechtsverteilung wie im Gesamtkollektiv (57,0 % : 43,0 %). Die Morbiditätsrate war also bei beiden Geschlechtern gleich hoch.

Unter den bereits in der Kindheit manifestierenden Sinusitisfällen war der Anteil des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen mit einer Relation von 46,9 % : 53,1 % etwas höher als unter den später manifestierenden (41,5 % : 58,5 %), so daß eine schwache Tendenz im Sinne der Wechselwendigkeit (VON PFAUNDLER 1940) zum Ausdruck kam.

Dem entsprach ein durchschnittlich niedrigeres Aufnahmealter bei männlichen Sinusitisfällen (33,2 Jahre) gegenüber weiblichen (36,1 Jahre).

Das durchschnittliche Aufnahmealter der Gesamtheit von Sinusitisfällen lag mit 34,9 Jahren deutlich über dem des Gesamtmaterials von Atopikern (31,47 Jahre). Dieser Befund bestätigt unsere Feststellung eines in der Regel späten Auftretens von rezidivierender oder chronischer Sinusitis.

2.4.1.18. Polyposis nasi

Morbidität der Polyposis nasi

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	POLYPOSIS NASI	163	6,6%
	ANDERE	2296	93,4%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTESTPOSITIVE	POLYPOSIS NASI	53	4,1%
	ANDERE	1242	95,9%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%
VERBREITERER	POLYPOSIS NASI	4	3,8%
	ANDERE	102	96,2%
	GESAMTGRUPPE	106	100%

Manifestationsalter der Polyposis nasi

PATIENTENGRUPPE	MA	n	h	h, rel.
POLYPOSIS NASI	VOR 14	33	1,3%	20,2%
	AB 14	130	5,3%	79,8%
	GESAMTGRUPPE	163	6,6%	100%
HAUTTESTPOSITIVE MIT POLYPOSIS NASI	VOR 14	10	0,8%	18,9%
	AB 14	43	3,3%	81,1%
	GESAMTGRUPPE	53	4,1%	100%

Geschlechtsrelation bei Polyposis nasi und Bezug zum Manifestationsalter

GESCHLECHT	POLYPOSIS NASI		VOR 14		AB 14	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
m	72	44,2%	15	45,5%	57	43,8%
w	91	55,8%	18	54,5%	73	56,2%
m+w	163	100%	33	100%	130	100%

Aufnahmealter bei Polyposis nasi und Bezug zur Geschlechtszugehörigkeit

GESAMTGRUPPE	m	w
33,6	33,0	34,1

Nasenpolypen, einschließlich Fällen von Polypektomie, traten in unserem Patientengut mit einer Häufigkeit von 6,6 % der Fälle in der Anamnese auf und waren auch in den Teilgruppen der Patienten mit positiven Hauttests (4,1 %), bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums (3,8 %), nicht häufiger als im Gesamtkollektiv.

Der Anteil von kindlichen Manifestationen nahm mit 20,2 % der Fälle von Polyposis nasi im Vergleich zu den übrigen untersuchten Krankheitsbildern eine Mittelstellung ein und war auch bei den hauttestpositiven Patienten mit Nasenpolypen nicht höher (18,9 %).

Unter den von dem 14. Lebensjahr manifestierenden Fällen von Polyposis nasi war der Anteil des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen mit einer Relation von 45,5 % : 54,5 % nicht wesentlich höher als unter den später manifestierenden (43,8 % : 56,2 %).

Dem entspricht ein nur geringfügig niedrigeres durchschnittliches Aufnahmealter der männlichen Patienten mit Nasenpolypen (33,0 Jahre) gegenüber den weiblichen (34,1 Jahre).

Die Geschlechtsrelation bei Polyposis nasi mit einem Überwiegen des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen im Verhältnis 55,8 % : 44,2 % war nur unwesentlich verschieden von der im Gesamtmaterial von Atopikern (57,0 % : 43,0 %). Die Morbiditätsrate von Nasenpolypen war demnach bei beiden Geschlechtern etwa gleich hoch.

Das durchschnittliche Aufnahmealter der Patienten mit Nasenpolypen lag mit 33,6 Jahren etwas über dem des Gesamtmaterials (31,47 Jahre).

2.4.1.19. Rezidivierende Blepharitis

Morbidität der rezidivierenden Blepharitis

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	REZIDIVIERENDE BLEPHARITIS	7	0,3%
	ANDERE	2452	99,7%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTESTPOSITIVE	REZIDIVIERENDE BLEPHARITIS	4	0,3%
	ANDERE	1291	99,7%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%

Rezidivierende Blepharitis wurde von einem Teil der älteren Autoren im Rahmen der lymphatischen Diathese gesehen und deshalb in unsere Untersuchung einbezogen.

Die Morbiditätsrate im Gesamtmaterial von Atopikern lag mit nur 0,3 % sehr niedrig und war unter den hauttestpositiven Patienten gleich hoch wie im Gesamtkollektiv.

Sämtliche Fälle von rezidivierender Blepharitis manifestierten erst im Erwachsenenalter, was gegen eine Beziehung zur lymphatischen Diathese spricht.

Unter den Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums traten keine Fälle von rezidivierender Blepharitis in der Anamnese auf.

2.4.1.20. Herpes labialis

Morbidität des Herpes labialis

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	HERPES LABIALIS	6	0,2%
	ANDERE	2453	99,8%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTESTPOSITIVE	HERPES LABIALIS	5	0,4%
	ANDERE	1290	99,6%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%

Herpes simplex-Infekte sind bei der atopischen Dermatitis von besonderer Bedeutung und sollen auch im Rahmen der lymphatischen Diathese eine Rolle spielen. Daher wurde Herpes labialis als Krankheitsbild in unserer Untersuchung miteinbezogen.

Die Morbiditätsrate lag mit nur 0,2 % des Patientengutes sehr niedrig und war in der Teilgruppe der hauttestpositiven Patienten mit 0,4 % statistisch nicht signifikant höher als im Gesamtkollektiv.

Nur ein Fall von Herpes labialis trat bereits vor dem 14. Lebensjahr auf, alle übrigen Fälle erkrankten erst im Erwachsenenalter. Damit war keine Beziehung zur lymphatischen Diathese nachweisbar.

Unter den Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums fand sich kein Fall von Herpes labialis.

2.4.1.21. Rezidivierende oder chronische vagotone (Magen-Darm-Störungen
(mit separater Betrachtung von spasmodischer Obstipation und
Colica mucosa)

Morbidity der rezidivierenden oder chronischen vagotonen Magen-Darm-
Störungen

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	VAGOTONE MAGEN-DARM-STÖRUNGEN	121	4,9%
	ANDERE	2338	95,1%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTESTPOSITIVE	VAGOTONE MAGEN-DARM-STÖRUNGEN	50	3,9%
	ANDERE	1245	96,1%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%
VERBREITERER	VAGOTONE MAGEN-DARM-STÖRUNGEN	2	1,9%
	ANDERE	104	98,1%
	GESAMTGRUPPE	106	100%

Manifestationsalter der rezidivierenden oder chronischen vagotonen
Magen-Darm-Störungen

PATIENTENGRUPPE	MA	n	h	h, rel.
VAGOTONE MAGEN-DARM-STÖRUNGEN	VOR 14	8	0,3%	6,6%
	AB 14	113	4,6%	93,4%
	GESAMTGRUPPE	121	4,9%	100%
HAUTTESTPOSITIVE MIT VAGOTONEN MAGEN-DARM-STÖRUNGEN	VOR 14	5	0,4%	10,0%
	AB 14	45	3,5%	90,0%
	GESAMTGRUPPE	50	3,9%	100%
VERBREITERER MIT VAGOTONEN MAGEN-DARM-STÖRUNGEN	VOR 14	-	-	-
	AB 14	2	1,9%	100%
	GESAMTGRUPPE	2	1,9%	100%

Geschlechtsrelation bei rezidivierenden oder chronischen vagotonen
Magen-Darm-Störungen und Bezug zum Manifestationsalter

GESCHLECHT	VAGOTONE MAGEN-DARM-STÖRUNGEN		VOR 14		AB 14	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
m	46	38,0%	4	50,0%	42	37,2%
w	75	62,0%	4	50,0%	71	62,8%
m+w	121	100%	8	100%	113	100%

Morbidität der spastischen Obstipation

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	SPASTISCHE OBSTIPATION	38	1,5%
	ANDERE	2421	98,5%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTEST POSITIVE	SPASTISCHE OBSTIPATION	10	0,8%
	ANDERE	1285	99,2%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%

Morbidität der Colica mucosa

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	COLICA MUCOSA	21	0,9%
	ANDERE	2438	99,1%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTEST POSITIVE	COLICA MUCOSA	12	0,9%
	ANDERE	1283	99,1%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%
VERBREITERER	COLICA MUCOSA	1	0,9%
	ANDERE	105	99,1%
	GESAMTGRUPPE	106	100%

Aufnahmealter bei rezidivierender oder chronischer vagotoner Magen-Darm-Störung, spastischer Obstipation und Colica mucosa sowie Bezug zur Geschlechtszugehörigkeit

	GESAMTGRUPPE	m	w
VAGOTONE MAGEN-DARM-STÖRUNGEN	38,6	37,0	39,6
SPASTISCHE OBSTIPATION	41,9	41,7	42,0
COLICA MUCOSA	37,8	37,3	38,4

Gastrointestinale Symptome sind nach Ansicht zahlreicher Autoren häufig allergisch bedingt, wobei allerdings die Diagnose der Allergie oft

Schwierigkeiten bereitet. Daher wurde in unsere Untersuchung das potentiell allergisch bedingte Krankheitsbild rezidivierender oder chronischer vagotoner Magen-Darm-Störungen einbezogen.

Die Morbiditätsrate in unserem Krankengut lag bei 4,9 % und war unter den Patienten mit positiven Hauttests (3,9 %), bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums (1,9 %), noch niedriger als im Gesamtmaterial.

Als Erklärung bietet sich an, daß die Teilgruppen im Durchschnitt jünger waren als das Gesamtkollektiv und daß vagotone Magen-Darm-Störungen eine Erkrankung des höheren Lebensalters darstellen, was sich zum einen in dem extrem niedrigen Anteil kindlicher Manifestationen (6,6 %) und zum anderen in dem extrem erhöhten durchschnittlichen Aufnahmealter der Patienten mit Magen-Darm-Störungen (38,6 Jahre) ausdrückt, das deutlich über dem des Gesamtmaterials lag (31,47 Jahre).

Spastische Obstipation und Colica mucosa machten mit Morbiditätsraten von 1,5 % und 0,9 % zusammen etwa die Hälfte der Fälle gastrointestinaler Störungen aus.

Patienten mit Colica mucosa hatten im Mittel ein niedrigeres Aufnahmealter (37,8 Jahre) gegenüber der Gesamtheit von Patienten mit Magen-Darm-Störungen (38,6 Jahre) und noch ausgeprägter gegenüber denen mit spastischer Obstipation (41,9 Jahre). Hieraus erklärt sich wohl, daß die Morbidität der Colica mucosa in den Teilgruppen der im Durchschnitt jüngeren Patienten mit positiven Hauttests, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums, gleich groß war wie im Gesamtmaterial (0,9 %), während spastische Obstipation und Gesamtzahl von Magen-Darm-Störungen in den Teilgruppen seltener waren als im Gesamtkollektiv.

Die Geschlechtsrelation bei gastrointestinalen Störungen zeigte eine deutliche Prädilektion des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen im Verhältnis 62,0 % : 38,0 %, die wesentlich ausgeprägter war als die im Gesamtmaterial (57,0 % : 43,0 %), ohne allerdings statistische Signifikanz zu erreichen.

Hinsichtlich des Manifestationsalters von vagotonen Magen-Darm-Störungen unterschieden sich die Geschlechter nicht signifikant und auch das durchschnittliche Aufnahmealter war weder für die Gesamtheit von gastrointestinalen Störungen noch für spastische Obstipation oder Colica mucosa geschlechtsspezifisch wesentlich verschieden.

2.4.1.22. Migräne

Morbidität der Migräne und familiäre Migränebelastung

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
ATOPIKER	MIGRÄNE	81	3,3%	2	2,5%
	ANDERE	2378	96,7%	3	0,1%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	5	0,2%
HAUTTESTPOSITIVE	MIGRÄNE	25	1,9%		
	ANDERE	1270	98,1%		
	GESAMTGRUPPE	1295	100%		
VERBREITERER	MIGRÄNE	2	1,9%		
	ANDERE	104	98,1%		
	GESAMTGRUPPE	106	100%		

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der familiären Migränebelastung zwischen Patienten mit Migräne und anderen Atopikern

VERGLEICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFMASS	IRRTUMS-SCHWERSCHIEINL.
ATOPIKER	MIGRÄNE	2,5%	11,22	$p < 0,001$
	ANDERE	0,1%		

Manifestationsalter bei Migräne

PATIENTENGRUPPE	MA	n	h	h, rel.
MIGRÄNE	VOR 14	6	0,2%	7,4%
	AB 14	75	3,1%	92,6%
	GESAMTGRUPPE	81	3,3%	100%
HAUTTESTPOSITIVE MIT MIGRÄNE	VOR 14	2	0,2%	8,0%
	AB 14	23	1,8%	92,0%
	GESAMTGRUPPE	2	1,9%	100%
VERBREITERER MIT MIGRÄNE	VOR 14	-	-	-
	AB 14	2	1,9%	100%
	GESAMTGRUPPE	2	1,9%	100%

Geschlechtsbezogene Morbidität der Migräne

PATIENTEN-GRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	m+w		m		w	
		n	h	n	h, rel.	n	h, rel.
ATOPIKER	MIGRÄNE	81	3,3%	17	1,6%	64	4,6%
	ANDERE	2378	96,7%	1040	98,4%	1338	95,4%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	1057	100%	1402	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Morbidität bei Migräne

Verglichene Gruppen		MORBIDITÄTS-RATE	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
MIGRÄNE	m	1,6%	15,62	$p < 0,001$
	w	4,6%		

Geschlechtsrelation bei Migräne und Bezug zum Manifestationsalter

GESCHLECHT	MIGRÄNE		VOR 14		AB 14	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
m	17	21,0%	3	50,0%	14	18,7%
w	64	79,0%	3	50,0%	61	81,3%
m+w	81	100%	6	100%	75	100%

Aufnahmealter bei Migräne und Bezug zur Geschlechtszugehörigkeit

GESAMTGRUPPE	m	w
37,8	37,8	37,8

Korrelation von Migräne mit rezidivierenden oder chronischen vagotonen Magen-Darm-Störungen, bzw. mit spastischer Obstipation

	ATOPIKER, GESAMT		VAGOTONE MAGEN-DARM-STÖRUNGEN		SPASTISCHE OBSTIPATION	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
MIGRÄNE	81	3,3%	21	17,4%	7	18,4%
ANDERE	2378	96,7%	100	82,6%	31	81,6%
GESAMTGRUPPE	2459	100%	121	100%	38	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Migräne mit rezidivierenden oder chronischen vagotonen Magen-Darm-Störungen, bzw. mit spastischer Obstipation

KORRELIERTE GRUPPEN	MORBIDITÄTSRATE IN DER		PRÜFMASS	IRRUMS-WAHRSCHEINL.
	GESAMTGRUPPE	KORRELIERTEN GRUPPE		
MIGRÄNE	3,3%	17,4%	74,42	$p < 0,001$
VAGOTONE MAGEN-DARM-STÖRUNGEN	4,9%	25,9%		
MIGRÄNE	3,3%	18,4%	23,11	$p < 0,001$
SPASTISCHE OBSTIPATION	1,5%	8,6%		

Migräne, definiert als anfallsweise auftretender, meist hemilateraler Kopfschmerz, wurde, vor allem in der älteren Literatur, von zahlreichen Autoren den Erkrankungen der allergischen Diathese zugeordnet und deshalb in unsere Untersuchung einbezogen.

In Abhängigkeit von der Strenge der diagnostischen Kriterien und der Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials, insbesondere von der Schichtzugehörigkeit der Untersuchten, finden sich in der Literatur stark voneinander abweichende Angaben der Morbiditätsrate, die zudem in älteren Arbeiten meist deutlich höher liegt als in neueren.

In unserem Patientengut trat die Migräne als Sekundärdiagnose auf und war mit einer Morbiditätsrate von 3,3 % nicht häufiger, als von den meisten Autoren für die Gesambevölkerung angenommen, was gegen eine Beziehung dieses Krankheitsbildes zu den Respirationsallergien spricht, die in der Regel die Primärdiagnosen darstellten.

Die Morbiditätsrate war unter den Patienten mit positiven Hauttests, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums, mit 1,9 % noch niedriger als im Gesamtmaterial (3,3 %). Die Erklärung hierfür dürfte darin liegen, daß die Teilgruppen im Durchschnitt jünger waren als das Gesamtkollektiv und daß die Migräne, wie aus der Literatur bekannt und in unserer Untersuchung belegt, in der Regel eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist, die nur selten in der Kindheit auftritt.

Bei unserem Material drückte sich das darin aus, daß der Anteil kindlicher Manifestationen mit nur 7,4 % extrem niedrig war und daß das durchschnittliche Aufnahmealter der Migränapatienten (37,8 Jahre) deutlich über dem des Gesamtmaterials lag (31,47 Jahre).

Die familiäre Migränebelastung war bei den Patienten mit Migräne statistisch hoch signifikant größer als bei den übrigen Patienten (2,5 % : 0,1 %), so daß die von mehreren Autoren angegebene Familiarität der Migräne von uns belegt werden konnte.

Die Prädisposition des weiblichen Geschlechts bei Migräne war mit einem Verhältnis gegenüber dem männlichen von 79,0 % : 21,0 % wesentlich deutlicher als bei den übrigen untersuchten Erkrankungen und damit auch ausgeprägter als im Gesamtmaterial (57,0 % : 43,0 %). Die Morbiditätsrate lag beim männlichen Geschlecht mit 1,6 % statistisch hoch signifikant niedriger als beim weiblichen mit 4,6 %, was die bekannte Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei Migräne belegt.

Unter den in der Kindheit manifestierenden Migränefällen war die Geschlechtsrelation ausgeglichen (3 : 3), während unter den später manifestierenden das weibliche Geschlecht deutlich überwog (81,3 % : 18,7 %). Damit ergab sich eine Tendenz im Sinne der Wechselwendigkeit VON PFAUNDLERS (1940), die jedoch wegen zu geringer Zahl kindlicher Migränefälle keine statistische Signifikanz erreichte.

Auf die häufige Korrelation von Migräne mit alimentärer Idiosynkrasie, Intikaria und spastischer Obstipation wies HANHART bereits 1936 hin. Die korrelativen Beziehungen zu Nahrungsmittelallergie und Intikaria werden im Abschnitt 2.4.3.1. behandelt, die zwischen Migräne und spastischen Obstipation sollen hier dargestellt werden.

Migräne war sowohl unter der Gesamtheit von Patienten mit chronischen oder rezidivierenden vagotonen Magen-Darm-Störungen (17,4 %) als auch in der Teilgruppe mit spastischer Obstipation (18,4 %) statistisch hoch signifikant häufiger als im Gesamtkollektiv (3,3 %), was der erhöhten Häufigkeit von gastrointestinalen Störungen und spastischer Obstipation unter Migränikern (25,9 %, bzw. 8,6 %) gegenüber der im Gesamtkollektiv (4,9 %, bzw. 1,5 %) entspricht.

Die gefundenen hohen Korrelationswerte bestätigen die Beobachtung von HANHART und können nach unseren Berechnungen auch nicht einfach dadurch erklärt werden, daß die allen drei korrelierten Erkrankungen gemeinsame Prädisposition des weiblichen Geschlechts und die in der Regel erst in höherem Alter erfolgende Manifestation einen Auswahl Effekt begünstigten. Eine sozio-strukturell begründete, psycho-vegetative Dysregulation als gemeinsame Grundlage von Migräne und von gastrointestinalen Störungen, insbesondere von spastischer Obstipation, ist in Erwägung zu ziehen.

2.4.1.23. Diabetes mellitus

Prävalenz des Diabetes mellitus und familiäre Diabetesbelastung

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h	FAM. BELASTUNG	
				n	ANTEIL
ATOPIKER	DIABETES MELLITUS	28	1,7%	3	10,7%
	ANDERE	2431	98,9%	23	0,9%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	26	1,7%
HAUTTESTPOSITIVE	DIABETES MELLITUS	4	0,3%		
	ANDERE	1291	99,7%		
	GESAMTGRUPPE	1295	100%		

Signifikanzbestimmung für den Unterschied in der familiären Diabetesbelastung zwischen Patienten mit Diabetes mellitus und anderen Atopikern

VERGLEICHENE GRUPPEN		REL. FAM. BELASTUNG	PRÜFWERT	IRRUMS-WAHRSCHEINL.
ATOPIKER	DIABETES MELLITUS	10,7%	16,77	$p < 0,001$
	ANDERE	0,9%		

Geschlechtsrelation bei Diabetes mellitus

GESCHLECHT	n	h, rel.
m	12	42,9%
w	16	57,1%
m+w	28	100%

Aufnahmealter bei Diabetes mellitus und Bezug zur Geschlechtszugehörigkeit

GESAMTGRUPPE	m	w
48,3	49,0	47,8

Von mehreren Autoren, beispielsweise wiederholt von HANUART, wurde der Diabetes mellitus mit allergischen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht, wobei ihm meist eine schwach negative Korrelation zu den Allergien, insbesondere zum Asthma bronchiale, nachgesagt wurde.

Beziehungen zwischen der Pathogenese des Diabetes mellitus, besonders des juvenilen Typs, und immunologischen Prozessen sowie dem HLA-System sind zweifelsfrei nachgewiesen (BERTRAMS ET AL. 1981).

In unserem Patientengut wurde der Diabetes mellitus als Sekundärdiagnose erfaßt, und seine Häufigkeit lag, unter Einbeziehung sowohl von Typ I als auch von Typ II, mit 1,1 % in der Größenordnung, die aus der inneren Medizin für die Gesamtbevölkerung bekannt ist.

Unter den hauttestpositiven Patienten war die Diabetesmorbidität mit 0,3 % noch niedriger als im Gesamtmaterial (1,1 %), und unter den Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums kam kein Fall von Diabetes vor. Als Erklärung bietet sich an, daß die Teilgruppen im Durchschnitt jünger waren als das Gesamtkollektiv und daß die Diabetiker in unserem Material, wie die der Gesamtbevölkerung, meist dem Typ II angehörten, also erst in höherem Alter erkrankten.

Das zeigt sich darin, daß zum einen alle Diabetiker aus unserem Patientengut erst nach dem 14. Lebensjahr manifestierten und daß zum anderen ihr durchschnittliches Aufnahmealter mit 48,3 Jahren weit über dem des Gesamtmaterials lag (31,47 Jahre).

Das weibliche Geschlecht war gegenüber dem männlichen bei Diabetes im Verhältnis 57,1 % : 42,9 % bevorzugt, was jedoch der Geschlechtsrelation im Gesamtkollektiv (57,0 % : 43,0 %) entsprach und daher nicht als Bestätigung der bekannten Prädisposition des weiblichen Geschlechts beim Altersdiabetes gewertet werden kann.

Die familiäre Diabetesbelastung war bei den Diabetikern statistisch hoch signifikant größer als bei den übrigen Patienten (10,7 % : 0,9 %).

Damit wurde die bekannte Familiarität von Diabetes mellitus in unserer Untersuchung bestätigt.

2.4.1.24. Hyperthyreose

Morbidität der Hyperthyreose

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	HYPERTHYREOSE	8	0,3%
	ANDERE	2451	99,7%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTESTPOSITIVE	HYPERTHYREOSE	2	0,2%
	ANDERE	1293	99,7%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%

Geschlechtsrelation bei Hyperthyreose

GESCHLECHT	n	h, rel.
m	2	25%
w	6	75%
m+w	8	100%

Aufnahmealter bei Hyperthyreose und Bezug zur Geschlechtszugehörigkeit

GESAMTGRUPPE	m	w
37,8	30,5	40,2

Hyperthyreote Stoffwechselsituationen sollen nach Ansicht mehrerer Autoren bei der Pathogenese atopischen Erkrankungen eine Rolle spielen; und klinische Hyperthyreose soll gehäuft mit Allergien, insbesondere mit Asthma bronchiale, korreliert sein.

Deshalb wurde in unserer Untersuchung die Hyperthyreose, unter Einbeziehung sowohl von M. Basedow als auch von anderen Formen, als Sekundärdiagnose erfaßt.

Die Morbiditätsrate lag in unserem Patientengut bei 0,3 % und war damit nicht höher als die in der Gesamtbevölkerung, die von JÄGER (1976) mit 0,2 % - 0,3 % angegeben wurde.

Unter den hauttestpositiven Patienten war die Morbiditätsrate mit 0,2 % noch niedriger als im Gesamtmaterial (0,3 %); und unter den Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums trat kein Fall von Hyperthyreose auf.

Die Erklärung hierfür dürfte darin liegen, daß die Teilgruppen im Durchschnitt jünger waren als das Gesamtkollektiv und daß die Patienten mit Hyperthyreose in der Regel erst spät erkrankten.

Der aus der Literatur bekannte meist späte Beginn von klinischer Hyperthyreose drückte sich in unserer Untersuchung darin aus, daß nur einer von acht Hyperthyreosefällen vor dem 14. Lebensjahr manifestierte und daß das durchschnittliche Aufnahmealter der Patienten mit Hyperthyreose (37,8 Jahre) weit über dem des Gesamtmaterials lag (31,47 Jahre).

Das weibliche Geschlecht war bei Hyperthyreose gegenüber dem männlichen mit einem Verhältnis von 75 % : 25 % deutlich stärker bevorzugt als im Gesamtmaterial (57,0 % : 43,0 %).

Die gefundene Prädilektion des weiblichen Geschlechts bei Hyperthyreose entspricht der allgemeinen klinischen Erfahrung sowie den Angaben in der Literatur. Die erhöhte Geschlechtsrelation von Frauen zu Männern wie 3 : 1 kommt dem von JÄGER (1976) angegebenen Verhältnis von 4 : 1 nahe.

Die seit langem bekannte familiäre Häufung von Hyperthyreose zeigte sich in unserer Untersuchung darin, daß von den acht Hyperthyreosefällen immerhin einer Hyperthyreose auch in der nächsten Verwandtschaft aufwies, was einer familiären Belastungsrate von 12,5 % entspricht.

Die spezifische familiäre Belastung bei Hyperthyreose lag damit in der Größenordnung derer bei Diabetes mellitus (10,7 %).

2.4.1.25. Urolithiasis

Morbidität der Urolithiasis

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	UROLITHIASIS	34	1,4%
	ANDERE	2425	98,6%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTESTPOSITIVE	UROLITHIASIS	14	1,1%
	ANDERE	1281	98,9%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%
VERBREITERER	UROLITHIASIS	2	1,9%
	ANDERE	104	98,1%
	GESAMTGRUPPE	106	100%

Geschlechtsbezogene Morbidität der Urolithiasis

PATIENTEN-GRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	m+w		m		w	
		n	h	n	h, rel.	n	h, rel.
ATOPIKER	UROLITHIASIS	34	1,4%	22	2,1%	12	0,9%
	ANDERE	2425	98,6%	1035	97,9%	1390	99,1%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	1057	100%	1402	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Morbidität bei Urolithiasis

VERGLEICHENE GRUPPEN		MORBIDITÄTS-RATE	PRÜFFWERT	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
UROLITHIASIS	m	2,1%	5,77	$p < 0,05$
	w	0,9%		

Geschlechtsrelation bei Urolithiasis

GESCHLECHT	n	h, rel.
m	22	64,7%
w	12	35,3%
m+w	34	100%

Aufnahmealter bei Urolithiasis und Bezug zur Geschlechtszugehörigkeit

GESAMTGRUPPE	m	w
40,5	40,0	41,5

In der älteren Literatur wurde die Urolithiasis dem Diathesesyndrom des „Arthritismus“ zugerechnet und als eine der „Begleiterkrankungen“ von allergischen Krankheitsbildern mit diesen in Zusammenhang gebracht. Deshalb wurde die Urolithiasis, unabhängig von der Zusammensetzung des Konkrements, als Sekundärdiagnose in unsere Untersuchung einbezogen. Die Morbiditätsrate lag in unserem Krankengut bei 1,4 %, was der für die Gesamtbevölkerung angenommenen Häufigkeit entspricht, und war unter den Patienten mit positiven Hauttests (1,1 %), bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums (1,9 %), nicht signifikant verschieden von der im Gesamtkollektiv (1,4 %).

Während im Gesamtmaterial das weibliche Geschlecht gegenüber dem männlichen im Verhältnis 57,0 % : 43,0 % überwog, war es unter den Patienten mit Urolithiasis im Verhältnis 35,3 % : 64,7 % in der Minderzahl. Die Morbiditätsrate von Urolithiasis war bei männlichen Atopikern mit 2,1 % statistisch signifikant größer als bei weiblichen mit 0,9 %. Damit konnte die bekannte Prädisposition des männlichen Geschlechts bei diesem Krankheitsbild bestätigt werden.

Daß Urolithiasis, wie es der allgemeinen klinischen Erfahrung und den Angaben in der Literatur entspricht, meist erst in höherem Alter auftritt, zeigte sich bei unserem Material darin, daß keiner unserer Urolithiasisfälle vor dem 14. Lebensjahr manifestierte und daß das durchschnittliche Aufnahmealter der Patienten mit dieser Erkrankung (40,5 Jahre) deutlich über dem des Gesamtmaterials lag (31,47 Jahre).

Nur einer der 34 Patienten mit Urolithiasis war familiär mit einer gleichartigen Erkrankung belastet. Damit betrug die spezifische familiäre Belastung bei Urolithiasis 2,9 % und war deutlich niedriger als die bei Diabetes mellitus (10,7 %) und die bei Hyperthyreose (12,5 %).

2.4.1.26. Rheumatoide Arthritis (PcP)

Morbidität der rheumatoiden Arthritis (PcP)

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	RHEUMATOIDE ARTHRITIS	7	0,3%
	ANDERE	2452	99,7%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTESTPOSITIVE	RHEUMATOIDE ARTHRITIS	4	0,3%
	ANDERE	1291	99,7%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%
VERBREITERER	RHEUMATOIDE ARTHRITIS	1	0,9%
	ANDERE	105	99,1%
	GESAMTGRUPPE	106	100%

Rheumatoide Arthritis, als dem Formenkreis des Arthritismus zugerechnete Erkrankung, wurde in der älteren Literatur wiederholt als eine der sogenannten „Begleiterkrankungen“ mit atopischen Krankheitsbildern in Zusammenhang gebracht und deshalb als Sekundärdiagnose in unsere Untersuchung einbezogen.

Die Morbiditätsrate war in unserem Material mit 0,3 % eher niedriger als in der Gesamtbevölkerung und unter den Patienten mit positiven Hauttests (0,3 %), bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums (0,9 %), nicht signifikant verschieden von der im Gesamtmaterial.

Alle Patienten mit PcP waren Frauen, was die bekannte Prädisposition des weiblichen Geschlechts bei dieser Erkrankung bestätigt.

Der, wie bekannt, meist späte Krankheitsbeginn von rheumatoider Arthritis zeigte sich bei unserem Material in dem durchschnittlich höheren Aufnahmealter der Fälle mit PcP (44,1 Jahre) gegenüber dem Gesamtmaterial (31,47 Jahre) sowie darin, daß nur zwei der 7 Fälle von rheumatoider Arthritis vor dem 14. Lebensjahr manifestierten.

Einer der 7 PcP-Fälle war durch eine gleichartige Erkrankung unter nahen Verwandten familiär belastet. Die spezifische familiäre Belastung bei PcP (14,3 %) lag damit in der gleichen Größenordnung wie die bei Diabetes mellitus (10,7 %) und die bei Hyperthyreose (12,5 %).

2.4.1.27. *Ulcus ventriculi seu duodeni*

Morbidität des *Ulcus ventriculi seu duodeni*

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	ULCUS VENTRICULI SEU DUODENI	28	1,1%
	ANDERE	2431	98,9%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTESTPOSITIVE	ULCUS VENTRICULI SEU DUODENI	8	0,6%
	ANDERE	1287	99,4%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%

Geschlechtsrelation bei *Ulcus ventriculi seu duodeni*

GESCHLECHT	n	h, rel.
m	16	57,1%
w	12	42,9%
m+w	28	100%

Aufnahmealter bei *Ulcus ventriculi seu duodeni* und Bezug zur Geschlechtszugehörigkeit

GESAMTGRUPPE	m	w
45,1	41,3	50,3

Magen- und Duodenalulcera wurden in der älteren Literatur, beispielsweise von HANHART und HORNECK, als den sogenannten „Begleiterkrankungen“ atopischer Krankheitsbilder zugehörig angesehen und deshalb in unserer Untersuchung als Sekundärdiagnosen miteinfaßt.

Die Ulcusmorbidität lag in unserem Patientengut mit 1,1 % eher niedriger, als für die Gesamtbevölkerung anzunehmen ist.

Sie war unter den hauttestpositiven Patienten mit 0,6 % noch niedriger als im Gesamtmaterial; und unter den Patienten mit Verbreiterung des Antispektrums kam kein Fall von Magen- oder Duodenalulcus vor, was sich einfach daraus erklärt, daß die Teilgruppen im Durchschnitt jünger waren als das Gesamtkollektiv und daß die Erkrankung erst in höherem Alter

auftret.

Das bekannt späte Einsetzen der Ulcuskrankheit zeigte sich bei unserem Material in der deutlichen Erhöhung des durchschnittlichen Aufnahmealters der Patienten mit Ulcus (45,1 Jahre) gegenüber dem Gesamtkollektiv (31,47 Jahre) sowie darin, daß kein Fall von Ulcus vor dem 14. Lebensjahr manifestierte.

Während im Gesamtmaterial das weibliche Geschlecht gegenüber dem männlichen im Verhältnis 57,0 % : 43,0 % überwog, war es unter den Patienten mit Magen- oder Duodenalulcus im Verhältnis 42,9 % : 57,1 % deutlich in der Minderzahl, so daß die bekannte Prädisposition des männlichen Geschlechts bei der Ulcuskrankheit auch in unserem Krankengut nachweisbar war.

2.4.1.28. Colitis ulcerosa

Morbidity der Colitis ulcerosa

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	COLITIS ULCEROSA	5	0,2%
	ANDERE	2454	99,8%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTESTPOSITIVE	COLITIS ULCEROSA	1	0,1%
	ANDERE	1294	99,9%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%

Geschlechtsrelation bei Colitis ulcerosa

GESCHLECHT	n	h, rel.
m	1	20%
w	4	80%
m+w	5	100%

Aufnahmealter bei Colitis ulcerosa und Bezug zur Geschlechtszugehörigkeit

GESAMTGRUPPE	m	w
37,0	34,0	37,8

Colitis ulcerosa, als Krankheitsbild unbekannter Ätiologie, bei dem unter anderem auch immunologische Faktoren eine Rolle spielen und familiäre Häufungen beschrieben wurden, trat in unserem Patientengut mit einer Häufigkeit von 0,2 % als Sekundärdiagnose auf.

Unter den hauttestpositiven Patienten war die Morbiditätsrate mit 0,1 % noch niedriger als im Gesamtmaterial (0,2 %); und unter den Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums fand sich kein Fall von *Colitis ulcerosa*. Die Erklärung hierfür liegt darin, daß die Teilgruppen im Durchschnitt jünger waren als das Gesamtkollektiv und daß die Erkrankung normalerweise erst in höherem Alter einsetzt.

Der relativ späte Krankheitsbeginn, der nach JÄGER (1976) meist in das jüngere Erwachsenenalter (20. - 40. Lebensjahr) fällt, kam bei unserem Material dadurch zum Ausdruck, daß das durchschnittliche Aufnahmealter der Patienten mit *Colitis ulcerosa* (37,0 Jahre) deutlich über dem des Gesamtmaterials (31,47 Jahre) lag und daß nur ein Fall von dem 14. Lebensjahr manifestierte.

Die bekannte Prädisposition des weiblichen Geschlechts bei *Colitis ulcerosa* fand sich auch in unserem Krankengut: Das Überwiegen des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen war unter den Patienten mit *Colitis ulcerosa* mit einem Verhältnis von 80 % : 20 % deutlich ausgeprägter als im Gesamtmaterial (57,0 % : 43,0 %).

2.4.1.29. Cholecystopathie und Cholelithiasis

Morbidität von Cholecystopathie und Cholelithiasis

PATIENTENGRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	n	h
ATOPIKER	CHOLECYSTOPATHIE	24	1,0%
	ANDERE	2435	99,0%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%
HAUTTESTPOSITIVE	CHOLECYSTOPATHIE	4	0,3%
	ANDERE	1291	99,7%
	GESAMTGRUPPE	1295	100%

Geschlechtsbezogene Morbidität von Cholecystopathie und Cholelithiasis

PATIENTEN-GRUPPE	PATIENTEN-SUBGRUPPE	m+w		m		w	
		n	h	n	h, rel.	n	h, rel.
ATOPIKER	CHOLECYSTOPATHIE	24	1,0%	3	0,3%	21	1,5%
	ANDERE	2435	99,0%	1054	99,7%	1381	98,5%
	GESAMTGRUPPE	2459	100%	1057	100%	1402	100%

Signifikanzbestimmung für die Korrelation von Geschlecht und Morbidität bei Cholecystopathie und Cholelithiasis

VERGLICHENE GRUPPEN		FORBIDITÄTS-RATE	PRÜFMASS	IRRTUMS-WAHRSCHEINL.
CHOLECYSTOPATHIE	m	0,3%	7,98	$p < 0,01$
	w	1,5%		

Geschlechtsrelation bei Cholecystopathie und Cholelithiasis

GESCHLECHT	n	h, rel.
m	3	12,5%
w	21	87,5%
m+w	24	100%

Aufnahmealter bei Cholecystopathie und Cholelithiasis und Bezug zur Geschlechtszugehörigkeit

GESAMTGRUPPE	m	w
50,2	59,3	48,9

Cholecystopathie und Cholelithiasis wurden in der älteren Literatur dem „arthritischen Formenkreis“ zugerechnet und als sogenannte „Begleiterkrankungen“ mit atopischen Krankheitsbildern in Zusammenhang gebracht. In unserem Krankengut lag die Häufigkeit dieser als Sekundärdiagnosen erfaßten Gallenerkrankungen bei 1,0 % und war damit nicht größer, als für die Gesamtbevölkerung anzunehmen ist.

Unter den hauttestpositiven Patienten war die Morbiditätsrate mit 0,3 % noch niedriger als im Gesamtmaterial (1,0 %); und unter den Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums trat kein Fall von Cholecystopathie oder Cholelithiasis auf. Das erklärt sich, wie bei den übrigen untersuchten „Begleiterkrankungen“, durch das im Durchschnitt niedrigere Alter der Teilgruppen gegenüber dem Gesamtkollektiv und die in der Regel späte Manifestation dieser Krankheitsbilder.

Die Bevorzugung der höheren Altersgruppen bei Cholecystopathie und Cholelithiasis zeigte sich in der extremen Erhöhung des durchschnittlichen Aufnahmealters dieser Patienten (50,2 Jahre) gegenüber dem Gesamtmaterial (31,47 Jahre) sowie darin, daß keiner der 24 Fälle von dem 14. Lebensjahr manifestierte.

Die Prädisposition des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen war bei Cholecystopathie und Cholelithiasis mit einem Verhältnis von 87,5 % : 12,5 % deutlich ausgeprägter als im Gesamtmaterial (57,0 % : 43,0 %).

Die Morbiditätsrate lag bei weiblichen Atopikern mit 1,5 % statistisch signifikant höher als bei männlichen mit 0,3 %, so daß die bekannte Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei diesen Gallenerkrankungen an unserem Material belegt werden konnte.

2.4.1.30. Seltene Erkrankungen

Von weiteren Erkrankungen, bei denen bekanntermaßen immunologische Faktoren eine Rolle spielen, fanden sich in unserem Krankengut als Sekundärdiagnosen zwei Fälle von Sarkoidose (M.Boeck-Schaumann) sowie jeweils ein Fall von Ileitis terminalis (M.Crohn) und Lupus erythematodes chronicus discoides.

Das in der älteren Literatur mit der allergischen Diathese in Zusammenhang gebrachte Meniere'sche Syndrom trat bei drei Patienten, alle höheren Alters, auf; und die angeborene hypertrophische Pylorusstenose des Säuglings (Pylorospasmus), die ebenfalls eine Beziehung zur allergischen Diathese aufweisen soll, fand sich bei einem Patienten in der Anamnese.

2.4.2. Synoptische Darstellungen zum Einfluß der jeweils spezifischen familiären Belastung und der Geschlechtszugehörigkeit bei den einzelnen Erkrankungen

2.4.2.1. Einfluß der spezifischen familiären Belastung auf das Erkrankungsrisiko

Synopsis der statistisch signifikanten Unterschiede bei den einzelnen Erkrankungen zwischen Erkrankten und Gesunden in der familiären Belastung bezüglich der jeweiligen Diagnose (mit Diabetes mellitus zum Vergleich)

ERKRANKUNG	REL. FAM. BELASTUNG		PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
	ERKRANKTE	GESUNDE		
POLLINOSE	30,8%	5,9%	275,15	$p < 0,001$
ASTHMA	17,2%	5,1%	92,47	$p < 0,001$
NEURODERMITIS	11,0%	1,3%	64,67	$p < 0,001$
INSEKTENSTICH- ALLERGIE	11,1%	0,04%	33,31	$p < 0,001$
BRONCHITIS	2,5%	0,2%	23,34	$p < 0,001$
RHINITIS	5,9%	0,5%	19,33	$p < 0,001$
DIABETES MELLITUS	10,7%	0,9%	16,77	$p < 0,001$
QUINCKE-ÖDEM	2,7%	0,1%	16,33	$p < 0,001$
MIGRÄNE	2,5%	0,1%	11,22	$p < 0,001$
KONTAKTALLERGIE	3,9%	1,3%	8,89	$p < 0,01$
KONJUNKTIVITIS	0,7%	0,1%	6,20	$p < 0,05$
URTIKARIA	2,3%	0,6%	5,96	$p < 0,05$
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	2,4%	0,8%	3,99	$p < 0,05$
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE	0,8%	0,5%	0,03	$p > 0,05$

Der Überblick zeigt eine statistisch signifikant erhöhte spezifische familiäre Belastung für die meisten der untersuchten allergischen Erkrankungen, was auf die Bedeutung der spezifischen allergischen Diathese und eine familiäre Organkonstanz bei diesen Krankheitsbildern schließen läßt. Bei Pollinose, Asthma bronchiale und Neurodermitis war die Familiarität am deutlichsten ausgeprägt. Familiäre Belastungsrate und statistische Signifikanz für den Unterschied in der familiären Belastung gegenüber

Gesunden waren bei diesen Erkrankungen noch höher als bei dem zum Vergleich angeführten Diabetes mellitus.

Die Familiarität der Insektenstichallergie muß wegen zu geringer Zahl familiär spezifisch belasteter Fälle in unserem Material als unbewiesen betrachtet werden.

Die familiäre Häufung von rezidivierender oder chronischer Bronchitis sowie von allergischer Rhinitis und Migräne ist bekannt und konnte von uns bestätigt werden.

Die umstrittene Familiarität der „minor allergies“ konnten wir für Kontaktallergie im Sinne unserer Definition sowie für Nahrungsmittelallergie, Urtikaria und Quincke-Ödem belegen.

Dagegen war bei der Arzneimittelallergie keine familiäre Häufung nachweisbar.

2.4.2.2. Einfluß der spezifischen familiären Belastung auf das Manifestationsalter

Synopsis der Unterschiede in der familiären Belastung bezüglich der jeweiligen Diagnose in Abhängigkeit vom Manifestationsalter

ERKRANKUNG	REL. FAM. BELASTUNG		PRÜFMASS	IRRTPMS- WAHRSCHEINL.
	VOR 14	AB 14		
POLLINOSE	37,6%	27,2%	9,89	$p < 0,01$
KONTAKTALLERGIE	12,8%	2,3%	7,09	$p < 0,01$
RHINITIS	7,8%	5,3%	4,13	$p < 0,05$
NEURODERMITIS	17,1%	5,3%	4,12	$p < 0,05$
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	5,9%	1,3%	1,86	$p > 0,05$
URTIKARIA	4,3%	1,8%	0,24	$p > 0,05$
KONJUNKTIVITIS	1,3%	0,4%	0,65	$p > 0,05$
BRONCHITIS	2,9%	2,4%	0,24	$p > 0,05$
ASTHMA	18,2%	16,7%	0,26	$p > 0,05$

Synopsis des durchschnittlichen Aufnahmealters und Differenzierung nach familiärer Belastung bezüglich der jeweiligen Diagnose

ERKRANKUNG	GESAMT- GRUPPE	MIT FAM. BELASTUNG	OHNE FAM. BELASTUNG	DIFFERENZ OHNE-MIT
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	30,8	20,8	31,0	10,2
URTIKARIA	32,9	26,8	33,1	6,3
KONTAKTALLERGIE	33,3	28,0	33,5	5,5
NEURODERMITIS	25,5	20,9	26,1	5,2
RHINITIS	31,3	28,1	31,5	3,4
KONJUNKTIVITIS	28,5	25,6	28,5	2,9
POLLINOSE	28,3	26,6	29,0	2,4
ASTHMA	32,2	32,8	32,0	-0,8
BRONCHITIS	32,5	34,4	32,5	-1,9

Bei Pollinose, allergischer Rhinitis, Neurodermitis und Kontaktallergie im Sinne unserer Definition war die spezifische familiäre Belastung der vor dem 14. Lebensjahr manifestierenden Patienten statistisch signifikant größer als die der später manifestierenden, so daß für diese Erkrankungen

der umstrittene Einfluß der familiären Belastung auf das Manifestationsalter belegt werden konnte.

Eine Tendenz im Sinne einer Abhängigkeit des Manifestationsalters von der spezifischen familiären Belastung scheint auch bei Nahrungsmittelallergie, Urtikaria und rezidivierender Konjunktivitis, als häufigem Kardinalsymptom der Pollinose, vorzuliegen. Jedoch war hier wegen zu geringer Zahl jeweils spezifisch familiär belasteter Fälle keine statistische Signifikanz zu erreichen.

Bei allen sieben genannten Krankheitsbildern, am ausgeprägtesten bei Nahrungsmittelallergie und Urtikaria, war das durchschnittliche Aufnahmealter der familiär spezifisch belasteten Fälle deutlich niedriger als das der Fälle ohne eine solche familiäre Belastung.

Diesen Befund stützt unsere Feststellung eines Einflusses der familiären Belastung auf das Manifestationsalter bei diesen Erkrankungen.

Bei Asthma bronchiale und der damit häufig korrelierten rezidivierenden oder chronischen Bronchitis wiesen dagegen früh- und spätmanifestierende Fälle nahezu gleiche familiäre Belastungsraten auf.

Bei diesen beiden Erkrankungen lag also keine Abhängigkeit des Manifestationsalters von der familiären Belastung vor, was die diesbezüglichen Ergebnisse von ALBRECHT (1960) und SCHNYDER (1960) bestätigt.

Zudem wird diese Folgerung dadurch gestützt, daß bei Asthma bronchiale und rezidivierender oder chronischer Bronchitis das durchschnittliche Aufnahmealter der Fälle mit spezifischer familiärer Belastung nicht niedriger war als das der Fälle ohne eine solche familiäre Belastung.

2.4.2.3. Einfluß der Geschlechtszugehörigkeit auf das Erkrankungsrisiko

Synopsis der Geschlechtsrelationen bei den einzelnen Erkrankungen

ERKRANKUNG	m	w
INSEKTENSTICH-ALLERGIE	55,6%	44,4%
COLICA MUCOSA	52,4%	47,6%
POLLINOSE	52,0%	48,0%
KONJUNKTIVITIS	51,1%	48,9%
POLYPOSIS	44,2%	55,8%
RHINITIS	43,1%	56,9%
TONSILLITIS	42,4%	57,6%
SINUSITIS	42,1%	57,9%
ASTHMA	41,8%	58,2%
LYMPHKNOTEN-SCHWELLEN	41,5%	48,5%
MILCHSCHORF	41,4%	58,6%
NEURODERMITIS	41,1%	58,9%
BRONCHITIS	40,5%	59,5%
STOMATITIS	38,1%	61,9%
VAGOTONE MAGEN-DARM-STÖRUNG	38,0%	62,0%
QUINCKE-ÖDEM	37,8%	62,2%
ZUNGENBRENNEN	35,0%	65,0%
NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE	32,7%	67,3%
KONTAKTALLERGIE	31,8%	68,2%
URTIKARIA	31,2%	68,8%
SPAST. OBSTIPAT.	26,3%	73,7%
ARZNEIMITTEL-ALLERGIE	23,8%	76,2%
GESAMTGRUPPE	43,0%	57,0%

ERKRANKUNG	m	w
UROLITHIASIS	64,7%	35,3%
ULCUS VENTRICULI SEU DUODENI	57,1%	42,9%
DIABETES MELLITUS	42,9%	57,1%
HYPERTHYREOSE	25,0%	75,0%
MIGRÄNE	21,0%	79,0%
COLITIS ULCEROSA	20,0%	80,0%
CHOLECYSTOPATHIE	12,5%	87,5%
RHEUMATOIDE ARTHRITIS	-	100%

Im Gesamtmaterial von Atopikern, in dem die Erwachsenenfälle dominierten, fand sich eine deutliche Prädisposition des weiblichen Geschlechts.

Diese Geschlechtsbevorzugung wurde auch von anderen Autoren unter erwachsenen Atopikern festgestellt und ist darauf zurückzuführen, daß bei den beiden häufigsten Leitdiagnosen, nämlich bei allergischer Rhinitis und bei Asthma bronchiale, das weibliche Geschlecht deutlich überwog.

Synopsis der statistisch signifikanten Unterschiede in den geschlechtsbezogenen Morbiditätsraten

ERKRANKUNG	MORBIDITÄTSRATE		PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
	m	w		
POLLINOSE	43,7%	30,5%	42,28	$p < 0,001$
KONJUNKTIVITIS	34,4%	24,8%	26,62	$p < 0,001$
UROLITHIASIS	2,1%	0,9%	5,77	$p < 0,05$
BRONCHITIS	43,9%	48,7%	5,43	$p < 0,05$
CHOLECYSTOPATHIE	0,3%	1,5%	7,98	$p < 0,01$
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	6,5%	10,1%	9,51	$p < 0,01$
KONTAKTALLERGIE	7,7%	12,4%	14,11	$p < 0,001$
MIGRÄNE	1,6%	4,6%	15,62	$p < 0,001$
URTIKARIA	7,8%	12,9%	16,21	$p < 0,001$
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE	2,9%	7,1%	19,70	$p < 0,001$

Bei den rezidivierenden oder chronischen Fällen von Bronchitis, Sinusitis, Tonsillitis, Lymphknotenschwellungen und Polyposis nasi überwog das weibliche Geschlecht etwa im gleichen Umfang wie bei den Leitdiagnosen Asthma bronchiale und allergische Rhinitis, was sich einfach daraus erklärt, daß diese Erkrankungen als Sekundärdiagnosen häufig mit Asthma bronchiale, bzw. allergischer Rhinitis, einhergingen.

Bei Neurodermitis war die Prädisposition des weiblichen Geschlechts noch etwas deutlicher als im Gesamtmaterial, was der aus der Literatur bekannten Geschlechtsbevorzugung bei dieser Erkrankung entspricht.

Die „minor allergies“ Urtikaria, Quincke-Ödem, Nahrungsmittelallergie, Arzneimittelallergie und Kontaktallergie wiesen eine besonders ausgeprägte Bevorzugung des weiblichen Geschlechts auf. Außer für das Quincke-Ödem, dessen Fallzahl für eine statistische Signifikanz der Geschlechtsabhängigkeit nicht ausreichte, war für alle „minor allergies“ die Morbiditätsrate unter weiblichen Atopikern statistisch signifikant höher als unter männlichen, so daß die in der Literatur diskutierte Prädisposition des weiblichen Geschlechts bei diesen Krankheitsbildern nachweisbar war.

Rezidivierende Stomatitis sowie rezidivierendes Zungenbrennen und Brennen der Mundschleimhaut waren häufig mit Nahrungsmittelallergie korreliert und wiesen daher, wie die Nahrungsmittelallergie, eine gegenüber dem Gesamtmaterial erhöhte Prädisposition des weiblichen Geschlechts auf.

Auch bei der Gesamtheit von rezidivierenden oder chronischen vagotonen Magen-Darm-Störungen und, noch ausgeprägter, bei der Teilgruppe mit spas-tischer Obstipation wurde von uns eine deutliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechts festgestellt. Dieser Befund entspricht der herkömmlichen Literaturmeinung und ist zudem aus der Klinik geläufig.

Ebenfalls seit langem bekannt ist die ausgeprägte Prädisposition des weiblichen Geschlechts bei Migräne. Wie für die meisten „minor allergies“, ließ sich für die Migräne eine statistisch hoch signifikant erhöhte Morbiditätsrate unter weiblichen Atopikern gegenüber männlichen nachweisen. Von den übrigen allergischen Krankheitsbildern unterschieden sich Pollinose und deren Kardinalsymptom Konjunktivitis sowie Colica mucosa und Insektenstichallergie dadurch, daß bei diesen Erkrankungen eine Umkehrung der Geschlechtsrelation auftrat. Während bei Colica mucosa und Insektenstichallergie die Bevorzugung des männlichen Geschlechts zwar augenfällig war, jedoch wegen zu geringer Zahl entsprechender Fälle keine statistische Signifikanz erreichte, war für Pollinose und rezidivierende Konjunktivitis die Prädisposition des männlichen Geschlechts an Hand der bei männlichen Personen im Vergleich zu weiblichen erhöhten Morbiditätsraten als statistisch hoch signifikant nachweisbar.

Auf die Prädisposition des männlichen Geschlechts bei Pollinose wurde in der Literatur bereits von zahlreichen Autoren hingewiesen.

Die von uns untersuchten sogenannten „Begleitkrankheiten“ wiesen als konstitutionelle Erkrankungen, wie die atopischen Krankheitsbilder, einen deutlichen Einfluß der Geschlechtszugehörigkeit auf das Erkrankungsrisiko auf, was den diesbezüglichen Mitteilungen in der Literatur entspricht. Beim Diabetes mellitus war das weibliche Geschlecht nur in dem Maße bevorzugt, in dem es im Gesamtmaterial überwog, so daß die bekannte Prädisposition des weiblichen Geschlechts beim Altersdiabetes in unserem Material nicht zum Ausdruck kam.

Dagegen war die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei Hyperthyreose, Colitis ulcerosa, rheumatoider Arthritis (PcP) sowie Cholecystopathie und Cholelithiasis ebenso wie die des männlichen Geschlechts bei Urolithiasis und Ulcus ventriculi seu duodeni augenfällig.

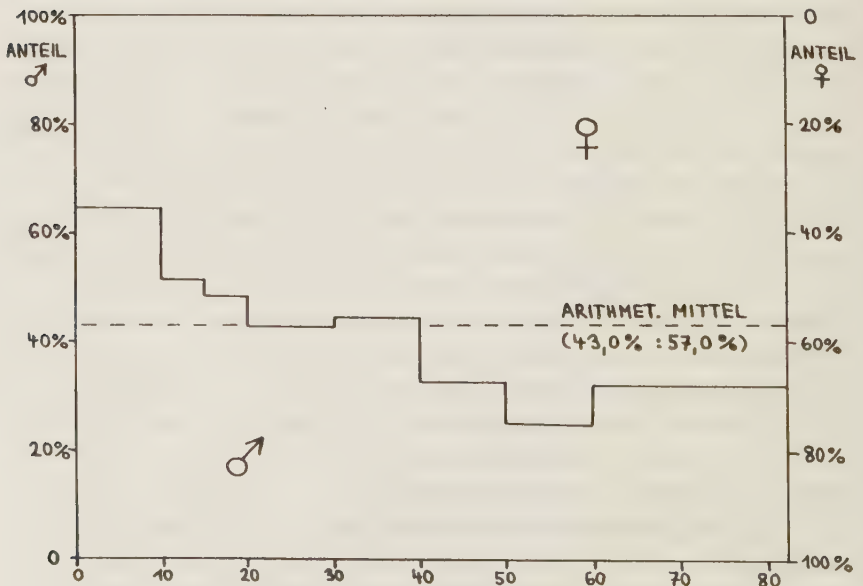
Bei den beiden Krankheitsbildern Urolithiasis sowie Cholecystopathie und Cholelithiasis waren die Patientenzahlen sogar ausreichend, um an Hand eines Vergleichs der geschlechtsbezogenen Morbiditätsraten die jeweiligen Geschlechtsbevorzugungen als statistisch signifikant nachzuweisen.

2.4.2.4. Einfluß der Geschlechtszugehörigkeit auf das Manifestationsalter

Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit vom Aufnahmealter für die Gesamtheit von Atopikern

ALTERSGRUPPE	männlich		weiblich	
	n	h, rel.	n	h, rel.
0 - 10	128	64,6%	70	35,4%
11 - 15	83	51,2%	79	48,8%
16 - 20	86	48,3%	92	51,7%
21 - 30	278	42,4%	378	57,6%
31 - 40	313	44,3%	394	55,7%
41 - 50	99	32,5%	206	67,5%
51 - 60	37	24,8%	112	75,2%
61 - 83	33	32,0%	70	68,0%
GESAMTGRUPPE	1057	43,0%	1402	57,0%

Histogramm der Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit vom Aufnahmealter



Synopsis des durchschnittlichen Aufnahmealters bei den einzelnen Erkrankungen und Differenzierung nach Geschlechtszugehörigkeit

ERKRANKUNG	GESAMT-GRUPPE	MÄNNLICH	WEIBLICH	DIFFERENZ w - m
INSEKTENSTICH-ALLERGIE	17,6	14,2	21,8	7,6
NEURODERMITIS	25,5	23,3	27,1	3,8
POLLINOSE	28,3	26,1	30,7	4,6
KONJUNKTIVITIS	28,5	25,6	31,6	6,0
NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE	30,8	28,4	31,9	3,5
TONSILLITIS	31,2	29,0	32,8	3,8
RHINITIS	31,3	28,7	33,2	4,5
LYMPHKNOTEN-SCHWELLUNGEN	31,3	29,0	32,9	3,9
ASTHMA	32,2	29,0	34,4	5,4
BRONCHITIS	32,5	29,4	34,6	5,2
URTIKARIA	32,9	30,6	34,0	3,4
KONTAKTALLERGIE	33,3	30,3	34,6	4,3
POLYPOSIS	33,6	33,0	34,1	1,1
QUINCKE-ÖDEM	34,9	33,5	35,8	2,3
SINUSITIS	34,9	33,2	36,1	2,9
COLITIS ULCEROSA	37,0	34,0	37,8	3,8
ARZNEIMITTEL-ALLERGIE	37,7	37,0	37,9	0,9
MIGRÄNE	37,8	37,8	37,8	0,0
HYPERTHYREOSE	37,8	30,5	40,2	9,7
COLICA MUCOSA	37,8	37,3	38,4	1,1
VAGOTONE MAGEN-DARM-STÖRUNG	38,6	37,0	39,6	2,6
UROLITHIASIS	40,5	40,0	41,5	1,5
SPAST. OBSTIPATION	41,9	41,7	42,0	0,3
RHEUMATOIDE ARTHRITIS	44,1	-	44,1	-
ULCUS VENTRICULI SEU DUODENI	45,1	41,3	50,3	9,0
DIABETES MELLITUS	48,3	49,0	47,8	-1,2
CHOLECYSTOPATHIE	50,2	59,3	48,9	-10,4
GESAMTGRUPPE	31,47	28,75	33,52	4,77

Synopsis der statistisch signifikanten Korrelationen von Geschlecht und Manifestationsalter

ERKRANKUNG	GESCHLECHT	VOR 14	AB 14	PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
RHINITIS	m	53,5%	39,7%	28,73	$p < 0,001$
	w	46,5%	60,3%		
BRONCHITIS	m	51,8%	36,3%	21,89	$p < 0,001$
	w	48,2%	63,7%		
ASTHMA	m	51,5%	38,2%	15,69	$p < 0,001$
	w	48,5%	61,8%		
KONJUNKTIVITIS	m	61,7%	45,9%	15,08	$p < 0,001$
	w	38,3%	54,1%		
TONSILLITIS	m	50,5%	39,3%	11,17	$p < 0,001$
	w	49,5%	60,7%		
POLLINOSE	m	59,2%	48,1%	9,48	$p < 0,01$
	w	40,8%	51,9%		
LYMPHKNOTEN- SCHWELLUNGEN	m	49,4%	38,8%	8,05	$p < 0,01$
	w	50,6%	61,2%		
URTIKARIA *	m	47,8%	27,6%	6,29	$p < 0,05$
	w	52,2%	72,4%		

Im Gesamtmaterial von Atopikern überwog das weibliche Geschlecht deutlich gegenüber dem männlichen, nämlich im Verhältnis 57,0 % : 43,0 %.

Jedoch sah die Geschlechtsrelation in den verschiedenen Altersgruppen durchaus unterschiedlich aus.

Im ersten Dezennium überwogen deutlich die Knaben; im zweiten erfolgte ein Ausgleich der Geschlechtsrelation, wobei vom 11. - 15. Lebensjahr noch geringfügig das männliche Geschlecht, vom 16. - 20. Lebensjahr schon geringfügig das weibliche in der Überzahl war.

In der dritten und vierten Dekade überwogen die Frauen etwa in gleichem Maße wie im Gesamtmaterial; und in noch höherem Alter war die Prädisilektion des weiblichen Geschlechts dann noch ausgeprägter.

Mit zunehmendem Alter war also eine stetige Abnahme des Anteils männlichen Atopiker festzustellen.

Die Prädisilektion des männlichen Geschlechts von der Pubertät, insbesondere in der ersten Dekade, sowie das Überwiegen des weiblichen Geschlechts in den höheren Altersgruppen und unter der Gesamtheit von Atopikern entspre-

chen den Befunden zahlreicher Autoren und bestätigen den Einfluß der Geschlechtszugehörigkeit auf das Manifestationsalter bei Atopien, insbesondere die von VON PFAUNDLER (1940) postulierte Poikilotropie.

Diese Wechselwendigkeit im Sinne VON PFAUNDLERS ließ sich nicht nur für das Gesamtmaterial von Atopikern, sondern auch für einzelne Krankheitsbilder nachweisen.

Sowohl bei den atopischen Primär Diagnosen Rhinitis allergica, Asthma bronchiale, Pollinose und deren Kardinalsymptom Konjunktivitis als auch bei Unikaria und den häufig mit den Leitdiagnosen einhergehenden rezidivierenden oder chronischen Fällen von Bronchitis, Tonsillitis und Lymphknotenschwellungen war unter den vor dem 14. Lebensjahr manifestierenden Fällen der Anteil des männlichen Geschlechts statistisch signifikant höher als unter den später manifestierenden.

Bei allen diesen Erkrankungen ließ sich die Feststellung einer Abhängigkeit des Manifestationsalters von der Geschlechtszugehörigkeit außerdem dadurch stützen, daß das durchschnittliche Aufnahmealter der männlichen Fälle deutlich niedriger war als das der weiblichen (Altersdifferenz zwischen 3,4 und 6,0 Jahren).

Auch bei Neurodermitis, Insektenstichallergie, Nahrungsmittelallergie und Kontaktallergie kam eine gewisse Tendenz im Sinne der Wechselwendigkeit zum Ausdruck, die sich ebenfalls in einem deutlich erhöhten durchschnittlichen Aufnahmealter der weiblichen Fälle gegenüber dem der männlichen niederschlug.

Jedoch war bei diesen Erkrankungen die jeweilige Anzahl der Fälle zu gering, um der tendenziellen Abhängigkeit des Manifestationsalters von der Geschlechtszugehörigkeit statistische Signifikanz zu geben.

Schließlich sei noch ein Vergleich der verschiedenen Krankheitsbilder hinsichtlich des durchschnittlichen Aufnahmealters angeschlossen, wobei auf den Zusammenhang mit der Darstellung in Abschnitt 2.3.5. hinzuweisen ist, die für die einzelnen Diagnosen den Anteil von vor dem 14. Lebensjahr Erkrankten angibt.

Insektenstichallergie und Neurodermitis manifestieren bekanntermaßen früh und wiesen daher von allen Erkrankungen das durchschnittlich niedrigste Aufnahmealter auf.

Auch Pollinose und deren Kardinalsymptom rezidivierende Konjunktivitis manifestierten häufig schon in der Kindheit, was sich in dem gegenüber dem Gesamtmaterial ebenfalls durchschnittlich niedrigeren Aufnahmealter

ausdrückte.

Dagegen sind die sogenannten „Begleiterkrankungen“, nämlich Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Urolithiasis, Magen- und Duodenalulcus, rheumatoide Arthritis (PcP) sowie Cholecystopathie und Cholelithiasis, ebenso wie Colitis ulcerosa, vagotone Magen-Darm-Störungen und deren Subgruppen Colica mucosa und spastische Obstipation sowohl nach unserer Untersuchung als auch nach den Angaben der Literatur Erkrankungen des höheren Lebensalters. Patienten mit diesen Sekundärdiagnosen wiesen daher im Durchschnitt ein deutlich höheres Aufnahmealter auf als das Gesamtmaterial. Bemerkenswert ist, daß auch die Arzneimittellallergie in unserem Patienten-gut meist erst in höherem Alter zu beobachten war, so daß das durchschnittliche Aufnahmealter der Fälle mit dieser Erkrankung ebenfalls deutlich erhöht war.

Alle übrigen untersuchten Krankheitsbilder, insbesondere Rhinitis allergica und Asthma bronchiale, wichen hinsichtlich des durchschnittlichen Aufnahmealters nicht wesentlich vom Gesamtmaterial ab.

2.4.2.5. Verhältnis zwischen spezifischer familiärer Belastung und Geschlechtszugehörigkeit und Beziehung dieses Verhältnisses zum Manifestationsalter

		ASTHMA	POLLINOSE	NEURO- DERMITIS	RHINITIS
ERKRANKTE	MIT FAM. BELASTUNG	$m < w$ 37,4%:62,6%	$m < w$ 46,7%:53,3%	$m < w$ 37,5%:62,5%	$m < w$ 41,3%:58,7%
	OHNE FAM. BELASTUNG	$m < w$ 42,7%:57,3%	$m > w$ 54,3%:45,7%	$m < w$ 41,5%:58,5%	$m < w$ 43,2%:56,8%
	GESAMT- GRUPPE	$m < w$ 41,8%:58,2%	$m > w$ 52,0%:48,0%	$m < w$ 41,1%:58,9%	$m < w$ 43,1%:56,9%
VOR-14- ERKRANKTE	MIT FAM. BELASTUNG	$m < w$ 39,3%:60,7%	$m > w$ 55,6%:44,4%	$m < w$ 41,7%:58,3%	$m < w$ 43,6%:56,4%
	OHNE FAM. BELASTUNG	$m > w$ 54,2%:48,8%	$m > w$ 61,3%:38,7%	$m < w$ 46,6%:53,4%	$m > w$ 54,4%:45,6%
	GESAMT- GRUPPE	$m > w$ 51,5%:48,5%	$m > w$ 59,2%:40,8%	$m < w$ 45,7%:54,3%	$m > w$ 53,5%:46,5%
AB-14- ERKRANKTE	MIT FAM. BELASTUNG	$m < w$ 36,7%:63,3%	$m < w$ 40,1%:59,9%	$m < w$ 25,0%:75,0%	$m < w$ 40,2%:59,8%
	OHNE FAM. BELASTUNG	$m < w$ 38,5%:61,5%	$m > w$ 51,1%:48,9%	$m < w$ 37,5%:62,5%	$m < w$ 39,7%:60,3%
	GESAMT- GRUPPE	$m < w$ 38,2%:61,8%	$m < w$ 48,1%:51,9%	$m < w$ 36,8%:63,2%	$m < w$ 39,7%:60,3%
RELATIVE FAM. BELASTUNG	VOR-14- ERKRANKTE	$m < w$ 13,9%:22,8%	$m < w$ 35,3%:40,9%	$m < w$ 15,6%:18,4%	$m < w$ 6,4%:9,5%
	AB-14- ERKRANKTE	$m < w$ 16,1%:17,2%	$m < w$ 22,7%:31,3%	$m < w$ 3,6%:6,3%	$m \approx w$ 5,3%:5,2%
	GESAMT- GRUPPE	$m < w$ 15,4%:18,4%	$m < w$ 27,7%:34,2%	$m < w$ 10,0%:11,6%	$m < w$ 5,6%:6,1%
AUFNAHME- ALTER	MIT FAM. BELASTUNG	$m \approx w$ 33,0:32,6	$m < w$ 24,0:28,9	$m < w$ 14,8:24,6	$m < w$ 26,1:29,5
	OHNE FAM. BELASTUNG	$m < w$ 28,3:34,8	$m < w$ 26,9:31,6	$m < w$ 24,2:27,4	$m < w$ 28,9:33,4
	GESAMT- GRUPPE	$m < w$ 29,0:34,4	$m < w$ 26,1:30,7	$m < w$ 23,3:27,1	$m < w$ 28,7:33,2

Bei der Pollinosis fand sich eine deutliche Prädilektion des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen im Verhältnis 52,0 % : 48,0 %. Dabei war unter den Pollinotikern ohne spezifische familiäre Belastung das weibliche Geschlecht im Verhältnis 45,7 % : 54,3 % in der Minderzahl, während es sich unter den familiär spezifisch belasteten Pollinotikern im Verhältnis 53,3 % : 46,7 % in der Überzahl befand.

Die relative familiäre Belastung von weiblichen Pollinotikern lag bei 34,2 %, die von männlichen bei 27,7 %. Der Unterschied war statistisch signifikant (Siehe Abschnitt 2.4.1.1.) und trat sowohl in der Gruppe der frühmanifestierenden Pollinotiker auf als auch in der der spätmanifestierenden.

Der damit geführte Nachweis einer statistisch signifikant erhöhten familiären Belastungsrate weiblicher Pollinotiker gegenüber männlichen ist als Beweis dafür aufzufassen, daß auch bei der Pollinose der sogenannte CARTER-Effekt auftritt.

Wie bei der von CARTER (1965) untersuchten Pylorusstenose der Säuglinge, ist auch bei der Pollinose das seltener befallene Geschlecht häufiger mit einer entsprechenden Erkrankung unter nahen Verwandten spezifisch belastet. Das Modell einer multifaktoriellen Vererbung mit Schwellenwert-Effekt, deren manifestationsbestimmender Schwellenbereich geschlechtsspezifisch an verschiedenen Stellen liegt, gewinnt damit für die Pollinose an Wahrscheinlichkeit.

Bei Asthma bronchiale und Rhinitis allergica war unter den im Erwachsenenalter manifestierenden Fällen die spezifische familiäre Belastung beim männlichen Geschlecht nahezu gleich hoch wie die beim weiblichen (16,1 % : 17,2 %, bzw. 5,3 % : 5,2 %).

Dagegen war bei den Asthmatikern und Rhinitikern mit Manifestation vor dem 14. Lebensjahr, unter denen auf Grund der Wechselwendigkeit dieser Erkrankungen das männliche Geschlecht gegenüber dem weiblichen im Verhältnis 51,5 % : 48,5 %, bzw. 53,5 % : 46,5 %, überwog, die spezifische familiäre Belastung der häufiger erkrankten Knaben wesentlich niedriger als die der seltener erkrankten Mädchen (13,9 % : 22,8 %, bzw. 6,4 % : 9,5 %). Unter den frühmanifestierenden Asthmatikern und Rhinitikern ohne spezifische familiäre Belastung befand sich das weibliche Geschlecht in der Minderzahl (48,8 %, bzw. 45,6 %), unter den frühmanifestierenden Asthmatikern und Rhinitikern mit spezifischer familiärer Belastung dagegen in der Überzahl (60,7 %, bzw. 56,4 %).

Für die frühmanifestierenden Fälle von Asthma bronchiale, bzw. Rhinitis allergica, war damit, wie für die Pollinose, der CARTER-Effekt nachweisbar, was auch bei diesen Patientengruppen für eine multifaktorielle Vererbung mit Schwellenwert-Effekt und geschlechtsspezifisch verschieden hohem manifestationsbestimmendem Schwellenbereich spricht.

Bei Neurodermitis und den übrigen Sekundärdiagnosen ließ sich der CARTER-Effekt nicht nachweisen.

2.4.2.6. Vergleich zwischen der Gesamtheit von Atopikern, den Hauttest-positiven und den Patienten mit Verbreiterung des Antigen-spektrums hinsichtlich der spezifischen familiären Belastung der Gesamtgruppen

ERKRANKUNG	FAMILIÄRE BELASTUNG		
	GESAMTE ATOPIKER	GESAMTE HAUTTEST POSITIVE	GESAMTE VERBREITERER
POLLINOSE	14,9%	21,6%	30,2%
ASTHMA	10,7%	11,3%	12,3%
RHINITIS	5,0%	4,3%	
NEURODERMITIS	1,9%	1,8%	
KONTAKTALLERGIE	1,5%	1,5%	
BRONCHITIS	1,3%	1,3%	
NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE	0,9%	0,8%	
URTIKARIA	0,8%	0,6%	
KONJUNKTIVITIS	0,2%	0,3%	

Für die Gesamtgruppen der Patienten mit positiven Hauttests, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums, war die familiäre Pollinosebelastung mit 21,6 %, bzw. 30,2 %, statistisch hoch signifikant erhöht gegenüber dem Gesamtkollektiv (14,9 %). Jedoch findet sich eine einfache Erklärung hierfür in Abschnitt 2.4.2.7.

Hinsichtlich der spezifischen familiären Belastung mit allen übrigen untersuchten Erkrankungen ließen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den drei verglichenen Gruppen feststellen.

2.4.2.7. Vergleich zwischen der Gesamtheit von Atopikern, den Hauttest-positiven und den Patienten mit Verbreiterung des Antigen-spektrums hinsichtlich der spezifischen familiären Belastung der mit der jeweiligen Diagnose Erkrankten

ERKRANKUNG	RELATIVE FAMILIÄRE BELASTUNG		
	ERKRANKTE ATOPIKER	ERKRANKTE HAUTTESTPOSITIVE	ERKRANKTE VERBREITERER
POLLINOSE	30,8%	32,1%	32,0%
ASTHMA	17,2%	17,6%	16,3%
NEURODERMITIS	11,0%	9,8%	
RHINITIS	5,9%	5,0%	
KONTAKTALLERGIE	3,9%	3,6%	
BRONCHITIS	2,5%	2,7%	
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	2,4%	2,2%	
URTIKARIA	2,3%	2,8%	
STOMATITIS	1,7%	2,2%	
ZUNGENBRENNEN	0,8%	1,0%	
KONJUNKTIVITIS	0,7%	0,5%	

Für alle untersuchten allergischen Krankheitsbilder gilt, daß die mit einer bestimmten Diagnose erkrankten Patienten mit positiven Hauttests, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums, sich hinsichtlich der spezifischen familiären Belastungsrate nicht von der Gesamtheit der mit der jeweiligen Diagnose erkrankten unterscheiden.

Damit wird die von ADKINSON (1920) für Bronchialasthma getroffene und von SCHNYDER (1960) auf die übrigen Atopien ausgedehnte Feststellung bestätigt, daß die familiäre Belastung bei Atopikern keinen Einfluß auf den Ausfall der Hauttestungen hat.

Die familiäre Belastung ist bei Atopiekranken mit Reaginbildung gleich hoch wie bei denen ohne Reaginbildung.

Die Atopie mit Reaginbildung, wie COCA sie definierte, ist nach SCHNYDER (1960) nur eine Möglichkeit der Atopie im genetischen Sinne.

Weiter ist festzuhalten, daß auch zwischen Verbreiterung des Antigenspektrums und familiärer Belastung kein Zusammenhang besteht.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß auch die Pollinotiker mit positiven Hauttests, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums, den glei-

chen Anteil familiären Pollinosebelastung aufwiesen wie die des Gesamtmaterials.

Demnach ist zu folgern, daß die in Abschnitt 2.4.2.6. festgestellten Unterschiede in der familiären Pollinosebelastung der Gesamtgruppen allein auf die extrem unterschiedlichen Morbiditätsraten von Pollinose in den verglichenen Gruppen zurückzuführen sind.

2.4.2.8. Vergleich zwischen der Gesamtheit von Atopikern, den Hauttestpositiven und den Patienten mit Verbreiterung des Antigenpektrums hinsichtlich der manifestationsaltersbezogenen spezifischen familiären Belastung der mit der jeweiligen Diagnose Erkrankten

Synopsis zum Vergleich der Gesamtheit von Atopikern und der Teilgruppen hinsichtlich der spezifischen familiären Belastung von vor dem

14. Lebensjahr mit der jeweiligen Diagnose Erkrankten

ERKRANKUNG	RELATIVE FAMILIÄRE BELASTUNG		
	VOR-14- ATOPIKER	VOR-14- HAUTTEST POSITIVE	VOR-14- VERBREITERER
POLLINOSE	37,6%	39,7%	43,6%
ASTHMA	18,2%	21,0%	27,3%
NEURODERMITIS	17,1%	14,0%	
KONTAKTALLERGIE	12,8%	11,1%	
BRONCHITIS	2,9%	3,6%	

In der Kindheit manifestierende Pollinotiker aus der Gruppe der Verbreiterer waren häufiger familiär spezifisch belastet als in der Kindheit manifestierende Pollinotiker unter der Gesamtheit von Atopikern, bzw. Hauttestpositiven. Das gleiche Phänomen fand sich auch bei Asthma bronchiale, während es bei allen übrigen untersuchten Erkrankungen nicht auftrat.

Die Trends blieben jedoch wegen zu geringer Fallzahl von Pollinotikern, bzw. Asthmatikern, mit Verbreiterung des Antigenspektrums ohne statistische Signifikanz, so daß kein Anlaß zu berechtigten Schlußfolgerungen gegeben ist.

2.4.3. Darstellung der Beziehungen zwischen verschiedenen Erkrankungen

2.4.3.1. Morbiditätskorrelation zwischen den untersuchten Erkrankungen und allergischen Krankheitsbildern

		POLLI- NOSE	RHI- NITIS	KONJUNK- TIVITIS	ASTHMA	NEURO- DERM.*	URTI- KARIA
POLLINOSE (n = 889)	n h, rel.		855 96,2%	608 68,4%	326 36,7%	95 10,7%	98 11,0%
RHINITIS (n = 2058)	n h, rel.	855 41,5%		696 33,8%	775 37,7%	158 7,7%	214 10,4%
KONJUNKTIVITIS (n = 712)	n h, rel.	608 85,4%	696 97,8%		217 30,5%	68 9,6%	88 12,4%
ASTHMA (n = 1137)	n h, rel.	326 28,7%	775 68,2%	217 19,1%		128 11,3%	136 12,0%
NEURODERMITIS* (n = 200)	n h, rel.	95 47,5%	158 79,0%	68 34,0%	128 64,0%		36 18,0%
URTIKARIA (n = 263)	n h, rel.	98 37,3%	214 81,4%	88 33,5%	136 51,7%	36 13,7%	
QUINCKE-ÖDEM (n = 74)	n h, rel.	24 32,4%	57 77,0%	25 33,8%	33 44,6%	7 9,5%	33 44,6%
STOMATITIS (n = 42)	n h, rel.	27 64,3%	37 88,1%	18 42,9%	17 40,5%	5 11,9%	9 21,4%
ZÜNGENBRENNEN (n = 20)	n h, rel.	12 60,0%	18 90,0%	10 50,0%	6 30,0%	2 10,0%	2 10,0%
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE (n = 211)	n h, rel.	111 52,6%	182 86,3%	85 40,3%	101 47,9%	41 19,4%	71 33,6%
KONTAKTALLERGIE (n = 255)	n h, rel.	84 32,9%	208 81,6%	67 26,3%	124 48,6%	33 12,9%	66 25,9%
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE (n = 130)	n h, rel.	28 21,5%	107 82,3%	33 25,4%	75 57,7%	12 9,2%	71 54,6%
VAGOTONE MAGEN- DARM-STÖRUNG (n = 121)	n h, rel.	31 25,6%	103 85,1%	25 20,7%	60 49,6%	10 8,3%	16 13,2%
SPAST. OBSTIPAT. (n = 38)	n h, rel.	7 18,4%	31 81,6%	5 13,2%	21 55,3%	2 5,3%	5 13,2%
COLICA MUCOSA (n = 21)	n h, rel.	10 47,6%	19 90,5%	7 33,3%	10 47,6%	3 14,3%	3 14,3%
MIGRÄNE (n = 81)	n h, rel.	24 29,6%	69 85,2%	23 28,4%	33 40,7%	10 12,3%	17 21,0%
GESAMTGRUPPE (n = 2459)	n h, rel.	889 36,2%	2058 83,7%	712 29,0%	1137 46,2%	200 8,1%	263 10,7%

*einschließlich Milchschorf als infantile Phase

Morbiditätskorrelation zwischen den untersuchten Erkrankungen und allergischen Krankheitsbildern (Fortsetzung)

		QUINCKE-ÖDEM	STOMATITIS	ZUNGEN-BRENNEN	NAHRUNGS-MITTELA, ALLERGIE	KONTAKT-ALLERGIE	ARZNEI-MITTELA
POLLINOSE (n = 889)	n h, rel.	24 2,7%	27 3,0%	12 1,3%	111 12,5%	84 9,4%	28 3,1%
RHINITIS (n = 2058)	n h, rel.	57 2,8%	37 1,8%	18 0,9%	182 8,8%	208 10,1%	107 5,2%
KONJUNKTIVITIS (n = 712)	n h, rel.	25 3,5%	18 2,5%	10 1,4%	85 11,9%	67 9,4%	33 4,6%
ASTHMA (n = 1137)	n h, rel.	33 2,9%	17 1,5%	6 0,5%	101 8,9%	124 10,9%	75 6,6%
NEURODERMITIS* (n = 200)	n h, rel.	7 3,5%	5 2,5%	2 1,0%	47 20,5%	33 16,5%	12 6,0%
URTIKARIA (n = 263)	n h, rel.	33 12,5%	9 3,4%	2 0,8%	77 27,0%	66 25,1%	71 27,0%
QUINCKE-ÖDEM (n = 74)	n h, rel.		1 1,4%	1 1,4%	19 25,7%	19 25,7%	22 29,7%
STOMATITIS (n = 42)	n h, rel.	1 2,4%		2 4,8%	26 61,9%	8 19,0%	8 19,0%
ZUNGENBRENNEN (n = 20)	n h, rel.	1 5,0%	2 10,0%		12 60,0%	2 10,0%	2 10,0%
NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE (n = 211)	n h, rel.	19 9,0%	26 12,3%	12 5,7%		34 16,1%	23 10,9%
KONTAKTALLERGIE (n = 255)	n h, rel.	19 7,5%	8 3,1%	2 0,8%	34 13,3%		22 8,6%
ARZNEIMITTEL-ALLERGIE (n = 130)	n h, rel.	22 16,9%	8 6,2%	2 1,5%	23 17,7%	22 16,9%	
VAGOTONE MAGEN-DARM-STÖRUNG (n = 127)	n h, rel.	8 6,6%	5 4,1%	4 3,3%	20 16,5%	16 13,2%	14 11,6%
SPAST. OBSTIPAT. (n = 38)	n h, rel.	2 5,3%	2 5,3%	-	4 10,5%	7 18,4%	4 10,5%
COLICA MUCOSA (n = 21)	n h, rel.	-	-	1 4,8%	4 19,0%	-	2 9,5%
MIGRÄNE (n = 81)	n h, rel.	8 9,9%	2 2,5%	2 2,5%	11 13,6%	10 12,3%	13 16,0%
GESAMTGRUPPE (n = 2459)	n h, rel.	74 3,0%	42 1,7%	20 0,8%	211 8,6%	255 10,4%	130 5,3%

*einschließlich Milchschorf als infantile Phase

Morbiditätskorrelation zwischen den untersuchten Erkrankungen und allergischen Krankheitsbildern (Fortsetzung)

		POLLI- NOSE	RHI- NITIS	KONJUNK- TIVITIS	ASTHMA	NEURO- DERM.*	URTI- KARIA
INSEKTENSTICH- ALLERGIE (n = 9)	n h, rel.	2 22,2%	5 55,6%	2 22,2%	2 22,2%	1 11,1%	4 44,4%
BRONCHITIS (n = 1147)	n h, rel.	255 22,2%	826 72,0%	189 16,5%	890 77,6%	109 9,5%	134 11,7%
TONSILLITIS (n = 1122)	n h, rel.	260 23,2%	988 88,1%	209 18,6%	542 48,3%	90 8,0%	109 9,7%
LYMPHKNOTEN- SCHWELLUNGEN (n = 951)	n h, rel.	193 20,3%	832 87,5%	166 17,5%	485 51,0%	79 8,3%	89 9,4%
SINUSITIS (n = 473)	n h, rel.	92 19,5%	427 90,3%	74 15,6%	185 39,1%	26 5,5%	39 8,2%
POLYPOSIS (n = 163)	n h, rel.	31 19,0%	147 90,2%	23 14,1%	60 36,8%	9 5,5%	13 8,0%
BLEPHARITIS (n = 7)	n h, rel.	3 42,9%	5 71,4%	6 85,7%	3 42,9%	2 28,6%	2 28,6%
HERPES (n = 6)	n h, rel.	3 50,0%	6 100%	6 100%	2 33,3%	-	1 16,7%
UROLITHIASIS (n = 34)	n h, rel.	14 41,1%	27 79,4%	12 35,3%	17 50,0%	3 8,8%	2 5,9%
DIABETES MELLITUS (n = 28)	n h, rel.	3 10,7%	19 67,9%	2 7,1%	18 64,3%	-	5 17,9%
ULCUS VENTRICULI SEU DUODENI (n = 28)	n h, rel.	3 10,7%	22 78,6%	6 21,4%	15 53,6%	1 3,6%	6 21,4%
CHOLECYSTO- PATHIE (n = 24)	n h, rel.	2 29,2%	20 83,3%	6 25,0%	12 50,0%	2 8,3%	2 8,3%
HYPERTHYREOSE (n = 8)	n h, rel.	1 12,5%	6 75,0%	2 25,0%	3 37,5%	-	-
RHEUMATOIDE ARTHRITIS (n = 7)	n h, rel.	2 28,6%	4 57,1%	1 14,3%	5 71,4%	-	1 14,3%
COLITIS ULCEROSA (n = 5)	n h, rel.	-	1 20,0%	-	2 40,0%	-	-
GESAMTGRUPPE (n = 2459)	n h, rel.	889 36,2%	2058 83,7%	712 29,0%	1137 46,2%	200 8,1%	263 10,7%

*einschließlich Milchschorf als infantile Phase

Morbiditätskorrelation zwischen den untersuchten Erkrankungen und allergischen Krankheitsbildern (Fortsetzung)

		QUINCKE- ÖDEM	STOMA- TITIS	ZÜNGEN- BRENNEN	NAHRUNGS- MITTELA.	KONTAKT- ALLERGIE
INSEKTENSTICH- ALLERGIE (n = 9)	n h, rel.	1 11,1%	-	-	2 22,2%	2 22,2%
BRONCHITIS (n = 1147)	n h, rel.	35 3,1%	12 1,0%	6 0,5%	92 8,0%	131 11,4%
TONSILLITIS (n = 1122)	n h, rel.	33 2,9%	10 0,9%	7 0,6%	80 7,1%	110 9,8%
LYMPHKNOTEN- SCHWELLUNGEN (n = 951)	n h, rel.	28 2,9%	9 0,9%	7 0,7%	70 7,4%	93 9,8%
SINUSITIS (n = 473)	n h, rel.	12 2,5%	4 0,8%	2 0,4%	25 5,3%	40 8,5%
POLYPOSIS (n = 163)	n h, rel.	3 1,8%	1 0,6%	1 0,6%	8 4,9%	10 6,1%
BLEPHARITIS (n = 7)	n h, rel.	1 14,3%	-	-	-	3 42,9%
HERPES (n = 6)	n h, rel.	-	-	1 16,7%	-	1 16,7%
UROLITHIASIS (n = 34)	n h, rel.	3 8,8%	1 2,9%	1 2,9%	2 5,9%	3 8,8%
DIABETES MELLITUS (n = 28)	n h, rel.	-	-	-	1 3,6%	2 7,1%
ULCUS VENTRICULI SEU DUODENI (n = 28)	n h, rel.	3 10,7%	1 3,6%	2 7,1%	4 14,3%	6 21,4%
CHOLECYSTO- PATIE (n = 24)	n h, rel.	1 4,2%	-	-	2 8,3%	5 20,8%
HYPERTHYREOSE (n = 8)	n h, rel.	1 12,5%	-	-	-	1 12,5%
RHEUMATOIDE ARTHRITIS (n = 7)	n h, rel.	-	-	-	-	2 28,6%
COLITIS ULCEROSA (n = 5)	n h, rel.	-	-	-	-	-
GESAMTGRUPPE (n = 2459)	n h, rel.	74 3,0%	42 1,7%	20 0,8%	211 8,6%	255 10,4%

Synopsis der statistisch signifikanten Morbiditätskorrelationen

KORRELIERTE GRUPPEN	MORBIDITÄTSRATE IN DER		PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
	GESAMTGRUPPE	KORRELIERTEN GRUPPE		
POLLINOSE	36,2%	41,5%	157,54	$p < 0,001$
RHINITIS	83,7%	96,2%		
POLLINOSE	36,2%	85,4%	1049,70	$p < 0,001$
KONJUNKTIVITIS	29,0%	68,4%		
POLLINOSE	36,2%	47,5%	11,61	$p < 0,001$
NEURODERMITIS*	8,1%	10,7%		
POLLINOSE	36,2%	64,3%	13,44	$p < 0,001$
STOMATITIS	1,7%	3,0%		
POLLINOSE	36,2%	60,0%	3,98	$p < 0,05$
ZUNGENBRENNEN	0,8%	1,3%		
POLLINOSE	36,2%	52,6%	26,30	$p < 0,001$
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	8,6%	12,5%		
RHINITIS	83,7%	97,8%	143,72	$p < 0,001$
KONJUNKTIVITIS	29,0%	33,8%		
RHINITIS	83,7%	88,1%	28,22	$p < 0,001$
TONSILLITIS	45,6%	48,0%		
RHINITIS	83,7%	87,5%	15,91	$p < 0,001$
LYMPHKNOTEN- SCHWELLUNGEN	38,7%	40,4%		
RHINITIS	83,7%	90,3%	18,00	$p < 0,001$
SINUSITIS	19,2%	20,7%		
RHINITIS	83,7%	90,2%	4,89	$p < 0,05$
POLYPOSIS	6,6%	7,1%		
KONJUNKTIVITIS	29,0%	40,3%	13,81	$p < 0,001$
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	8,6%	11,9%		
KONJUNKTIVITIS	29,0%	85,7%	8,40	$p < 0,01$
BLEPHARITIS	0,3%	0,8%		
KONJUNKTIVITIS	29,0%	100%	11,50	$p < 0,001$
HERPES	0,2%	0,8%		

*einschließlich Milchschorf als infantile Phase

Synopsis der statistisch signifikanten Morbiditätskorrelationen
(Fortsetzung)

KORRELIERTE GRUPPEN	MORBIDITÄTSRATE IN DER		PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
	GESAMTGRUPPE	KORRELIERTEN GRUPPE		
ASTHMA	46,2%	64,0%	26,86	$p < 0,001$
NEURODERMITIS*	8,1%	11,3%		
ASTHMA	46,2%	57,7%	6,77	$p < 0,01$
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE	5,3%	6,6%		
ASTHMA	46,2%	77,6%	847,87	$p < 0,001$
BRONCHITIS	46,6%	78,3%		
ASTHMA	46,2%	51,0%	13,83	$p < 0,001$
LYMPHKNOTEN- SCHWELLUNGEN	38,7%	42,7%		
NEURODERMITIS*	8,1%	13,7%	11,34	$p < 0,001$
URTIKARIA	10,7%	18,0%		
NEURODERMITIS*	8,1%	19,4%	37,79	$p < 0,001$
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	8,6%	20,5%		
NEURODERMITIS*	8,1%	12,9%	8,10	$p < 0,01$
KONTAKTALLERGIE	10,4%	16,5%		
NEURODERMITIS*	8,1%	9,5%	5,06	$p < 0,05$
BRONCHITIS	46,6%	54,5%		
URTIKARIA	10,7%	44,6%	88,17	$p < 0,001$
QUINCKE-ÖDEM	3,0%	12,5%		
URTIKARIA	10,7%	21,4%	4,07	$p < 0,05$
STOMATITIS	1,7%	3,4%		
URTIKARIA	10,7%	33,6%	124,70	$p < 0,001$
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	8,6%	27,0%		
URTIKARIA	10,7%	25,9%	66,94	$p < 0,001$
KONTAKTALLERGIE	10,4%	25,1%		
URTIKARIA	10,7%	54,6%	272,36	$p < 0,001$
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE	5,3%	27,0%		

* einschließlich Milchschorf als infantile Phase

Synopsis der statistisch signifikanten Morbiditätskorrelationen
(Fortsetzung)

KORRELIERTE GRUPPEN	MORBIDITÄTSRATE IN DER		PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
	GESAMTGRUPPE	KORRELIERTEN GRUPPE		
URTIKARIA	10,7%	44,4%	7,52	$p < 0,01$
INSEKTENSTICH- ALLERGIE	0,4%	1,5%		
URTIKARIA	10,7%	21,0%	8,21	$p < 0,01$
MIGRÄNE	3,3%	6,5%		
QUINCKE-ÖDEM	3,0%	9,0%	26,22	$p < 0,001$
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	8,6%	25,7%		
QUINCKE-ÖDEM	3,0%	7,5%	17,57	$p < 0,001$
KONTAKTALLERGIE	10,4%	25,7%		
QUINCKE-ÖDEM	3,0%	16,9%	86,07	$p < 0,001$
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE	5,3%	29,7%		
QUINCKE-ÖDEM	3,0%	6,6%	4,43	$p < 0,05$
VAGOTONE MAGEN- DARM-STÖRUNG	4,9%	10,8%		
QUINCKE-ÖDEM	3,0%	9,9%	11,21	$p < 0,001$
MIGRÄNE	3,3%	10,8%		
STOMATITIS	1,7%	10,0%	4,03	$p < 0,05$
ZUNGENBRENNEN	0,8%	4,8%		
STOMATITIS	1,7%	12,3%	148,05	$p < 0,001$
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	8,6%	61,9%		
STOMATITIS	1,7%	6,2%	13,48	$p < 0,001$
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE	5,3%	19,0%		
ZUNGENBRENNEN	0,8%	5,7%	61,51	$p < 0,001$
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	8,6%	60,0%		
ZUNGENBRENNEN	0,8%	3,3%	6,82	$p < 0,01$
VAGOTONE MAGEN- DARM-STÖRUNG	4,9%	20,0%		

Synopsis der statistisch signifikanten Morbiditätskorrelationen
(Fortsetzung)

KORRELIERTE GRUPPEN	MORBIDITÄTSRATE IN DER		PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHRSCHEINL.
	GESAMTGRUPPE	KORRELIERTEN GRUPPE		
ZUNGENBRENNEN	0,8%	7,1%	7,25	$p < 0,01$
ULCUS VENTRICULI SEU DUODENI	1,1%	10,0%		
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	8,6%	13,3%	7,53	$p < 0,01$
KONTAKTALLERGIE	10,4%	16,1%		
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	8,6%	17,7%	13,33	$p < 0,001$
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE	5,3%	10,9%		
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	8,6%	16,5%	9,21	$p < 0,01$
VAGOTONE MAGEN- DARM-STÖRUNG	4,9%	9,5%		
KONTAKTALLERGIE	10,4%	16,9%	5,62	$p < 0,05$
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE	5,3%	8,6%		
KONTAKTALLERGIE	10,4%	42,9%	4,85	$p < 0,05$
BLEPHARITIS	0,3%	1,2%		
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE	5,3%	11,6%	8,76	$p < 0,01$
VAGOTONE MAGEN- DARM-STÖRUNG	4,9%	10,8%		
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE	5,3%	16,0%	17,22	$p < 0,001$
MIGRÄNE	3,3%	10,0%		
MIGRÄNE	3,3%	17,4%	74,42	$p < 0,001$
VAGOTONE MAGEN- DARM-STÖRUNG	4,9%	25,9%		
MIGRÄNE	3,3%	18,4%	23,11	$p < 0,001$
SPAST. OBSTIPAT.	1,5%	8,6%		

Pollinose war, wie zu erwarten, besonders deutlich mit ihren beiden Kardinalsymptomen allergische Rhinitis und Konjunktivitis assoziiert. 96,2 % der Pollinosefälle gingen mit allergischer Rhinitis einher und 68,4 % mit Konjunktivitis, was die bekannte Häufigkeit entsprechender Symptome bei Pollinose bestätigt.

Dagegen war Asthma bronchiale unter den Pollinotikern mit 36,7 % nicht häufiger als in unserem Gesamtmaterial von Atopikern (46,2 %), was wohl darauf zurückzuführen ist, daß Asthma bronchiale auch ohne Pollinose eine häufige Primärdiagnose darstellte.

Außerdem fanden sich für die Pollinose statistisch hoch signifikant positive Korrelationen zur Neurodermitis und zur Nahrungsmittelallergie, so daß man bemerkenswert enge Beziehungen zwischen atopischer Dermatitis, bzw. Nahrungsmittelallergie, und Pollinose annehmen muß.

Die statistisch signifikant positiven Korrelationen der Pollinose zur rezidivierenden Stomatitis sowie zum rezidivierenden Zungenbrennen erklären sich weitgehend daraus, daß diese beiden Krankheitsbilder häufig als Symptome einer Nahrungsmittelallergie auftraten.

Die allergische Rhinitis, die schon im Gesamtmaterial sehr häufig war (83,7 %), fand sich als Kardinalsymptom der Pollinose bei dieser und dem weiteren Kardinalsymptom Konjunktivitis noch statistisch hoch signifikant häufiger (96,2 %, bzw. 97,8 %) als im Gesamtkollektiv.

Jedoch traten nur 41,5 % der gesamten Fälle von allergischer Rhinitis im Rahmen einer Pollinose auf. Die Mehrzahl der Manifestationen von Rhinitis allergica war also auf andere Formen als Rhinitis pollinotica zurückzuführen.

Daneben wies die allergische Rhinitis statistisch hoch signifikant positive Korrelationen zu den bekanntermaßen häufig mit ihr einhergehenden rezidivierenden oder chronischen Bildern von Tonsillitis, Lymphknotenschwellungen und Sinusitis auf sowie eine statistisch positive Assoziation mit Polyposis nasi. Damit wird bestätigt, daß die für die Atopieentwicklung oft wichtige Reaktion der Schleimhäute von Nase und Nebenhöhlen häufig mit der des lymphatischen Apparates in Tonsillen und Lymphknoten in Beziehung steht und daß auch die Entstehung von Nasenpolypen einen Zusammenhang mit der allergischen Rhinitis aufweist.

Für die rezidivierende Konjunktivitis fanden sich, wie bereits erwähnt, extrem hohe Korrelationen sowohl mit der Pollinose, als deren häufiges Kardinalsymptom sie auftrat, als auch mit der allergischen Rhinitis als

weiterem Kardinalsymptom der Pollinose.

Jedoch ist bemerkenswert, daß nur 68,4 % der Konjunktivitisfälle im Rahmen einer Pollinose auftraten, daß also ein beachtlicher Teil der Fälle von rezidivierender Konjunktivitis unter unseren Atopikern auf andere Ursachen als Pollinose zurückging.

Die statistisch signifikante Beziehung der Konjunktivitis zur rezidivierenden Blepharitis entspricht dem topographisch bedingten Zusammenhang der beiden Krankheitsbilder, während die zum Herpes labialis von uns nicht erklärt werden kann.

Außerdem war die rezidivierende Konjunktivitis, wie die Pollinose und wohl in der Regel als deren Symptom, statistisch hoch signifikant mit Nahrungsmittelallergie assoziiert.

Die Primärdiagnose Asthma bronchiale war, wie die Primärdiagnose Pollinose, statistisch hoch signifikant mit Neurodermitis korreliert, was als Beleg für die bekannte Zugehörigkeit der Neurodermitis zum atopischen Formenkreis gelten kann.

Auch für die Arzneimittellergie ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation zum Bronchialasthma. Als Erklärung bietet sich an, daß zum einen Bronchialasthma häufiger auf Arzneimittellergie, beispielsweise gegen Acetylsalicylsäure, zurückzuführen ist als die übrigen Respirationsatopien, die als Primärdiagnosen auftraten, und daß zum zweiten Asthmatischer auf Grund des oft schweren und langwierigen Krankheitsverlaufes und der dann nötigen Medikation ein erhöhtes Risiko gegenüber anderen Atopikern tragen, eine Arzneimittellergie zu entwickeln.

Rezidivierende oder chronische Bronchitis geht dem Asthma bronchiale häufig voran, verläuft ihm parallel oder stellt dessen Residualstadium dar. Daß beide Krankheitsbilder statistisch hoch signifikant miteinander korrelierten, war daher zu erwarten. Immerhin 78,3 % der Asthmafälle gingen mit Bronchitis einher gegenüber nur 46,6 % der Gesamtheit von Atopikern. Auch die statistisch hoch signifikant positive Korrelation zwischen Asthma bronchiale und rezidivierenden oder chronischen Lymphknotenschwellungen verweist auf die bekannte Beziehung von Bronchialasthma zu respiratorischen Infekten, die einerseits eine Entwicklung zum Asthma fördern oder ein bestehendes Asthma unterhalten können und die andererseits in asthmatisch geschädigten Atemwegen günstige Entwicklungsmöglichkeiten finden.

Die Neurodermitis korrelierte, wie bereits erwähnt, statistisch hoch

signifikant mit den Primärdiagnosen Pollinose und Bronchialasthma, was die seit WISE UND SULZBERGER (1933) übliche Zuordnung dieses Krankheitsbildes zu den Atopien bestätigt.

Daß die atopische Dermatitis auch mit rezidivierender oder chronischer Bronchitis positiv assoziiert war, erklärt sich wahrscheinlich einfach aus der extrem häufigen Kombination von Bronchitis mit Asthma bronchiale. Außerdem wies die Neurodermitis statistisch hoch signifikante Korrelationen zur Urtikaria und zur Nahrungsmittelallergie auf sowie eine statistisch signifikant positive Assoziation mit Kontaktallergie im Sinne unserer Definition, die ja nicht auf das Kontaktekzem beschränkt war, sondern sich auf die Art des Antigenkontaktes bezog und beispielsweise auch Kontaktdermatitis, z.B. auf Primeln, einschloß.

Damit wurde an unserem Material die in der Literatur wiederholt angegebene erhöhte Empfindlichkeit der Neurodermitiker sowohl gegen Nahrungsmittel- als auch gegen Kontaktallergene belegt und eine Häufung urtikarieller Reaktionen bei atopischer Dermatitis festgestellt.

Daß Patienten mit Quincke-Ödem häufiger als andere Personen auch mit Urtikaria reagieren und umgekehrt, ist bekannt und drückte sich in einer statistisch hoch signifikanten Korrelation der beiden Krankheitsbilder aus.

Sowohl Urtikaria als auch Quincke-Ödem waren statistisch hoch signifikant mit Nahrungsmittel-, Arzneimittel- und Kontaktallergie korreliert, als deren Manifestationsformen sie häufig auftreten. Dabei ist bemerkenswert, daß Nahrungsmittel-, Arzneimittel- und Kontaktallergene etwa zu gleichen Teilen, nämlich zu jeweils gut einem Viertel der Fälle, an Urtikaria, bzw. Quincke-Ödem, beteiligt waren.

Die schwach signifikanten Assoziationen zwischen Urtikaria und Stomatitis sowie zwischen Quincke-Ödem und vagotonen Magen-Darm-Störungen sind vermutlich auf der Grundlage multipler Reaktionen auf Nahrungsmittelallergene zu sehen.

Urtikaria war außerdem statistisch signifikant mit Insektenstichallergie korreliert, was darauf zurückzuführen ist, daß die Insektenstichallergie sich bekanntlich häufig als akute Urtikaria manifestiert.

Auch die Beziehung der Urtikaria zur Migräne, auf die bereits HANHART (1936) hinwies, war an unserem Material als statistisch signifikant nachweisbar. Ebenso konnte eine statistisch signifikante Beziehung des Quincke-Ödems zur Migräne festgestellt werden.

Die Nahrungsmittelallergie wies statistisch hoch signifikante Korrelationen zur Pollinose und deren Kardinalsymptom Konjunktivitis sowie zur Neurodermitis auf, so daß eine enge Beziehung dieses Krankheitsbildes zum atopischen Formenkreis anzunehmen ist.

Auch mit der Kontaktallergie und, noch ausgeprägter, mit der Arzneimittellallergie war die Nahrungsmittelallergie positiv korreliert.

Rezidivierende Stomatitis sowie rezidivierendes Zungenbrennen und Brennen der Mundschleimhaut gingen häufig, nämlich in 61,9 %, bzw. 60,0 %, mit Nahrungsmittelallergie einher und standen daher zu ihr in ebenso enger, statistisch hoch signifikanter Beziehung wie die Manifestationsformen Urtikaria und Quincke-Ödem, die allerdings nur in jeweils etwa einem Viertel der Fälle auf Nahrungsmittelallergene zurückgingen.

Daß auch rezidivierende oder chronische vagotone Magen-Darm-Störungen häufig als Manifestationen einer Nahrungsmittelallergie aufzufassen sind, wird durch die statistische Signifikanz der entsprechenden Korrelation belegt. Dabei ist darauf hinzuweisen, daß die Colica mucosa häufiger mit Nahrungsmittelallergie assoziiert war als andere Formen gastrointestinaler Störungen und daß demnach bei Nahrungsmittelallergie diese Manifestationsform gegenüber anderen im Magen-Darm-Trakt bevorzugt ist.

Als jeweils meist auf Nahrungsmittelallergie zurückgehende Krankheitsbilder waren rezidivierende Stomatitis und rezidivierendes Zungenbrennen sowie Brennen der Mundschleimhaut erwartungsgemäß statistisch signifikant miteinander korreliert.

Auf Grund ihrer engen Beziehungen zur Nahrungsmittelallergie wiesen diese Erkrankungen auch deutlich positive, großteils statistisch signifikante Korrelationen zu den Diagnosen auf, die statistisch signifikant mit Nahrungsmittelallergie korreliert waren, d.h. zur Pollinose und deren Kardinalsymptom Konjunktivitis sowie zur Urtikaria, zur Arzneimittellallergie und zu vagotonen Magen-Darm-Störungen.

Dabei ist jedoch zu beachten, daß Arzneimittellallergie bei Patienten mit rezidivierender Stomatitis mit 19,0 % nahezu doppelt so häufig war wie bei Nahrungsmittelallergie (10,9 %) und daß sich die statistisch hoch signifikante Häufung von Arzneimittellallergie bei Patienten mit rezidivierender Stomatitis also nicht allein über die Korrelation beider Krankheitsbilder mit Nahrungsmittelallergie erklärt. Vielmehr war ein beachtlicher Anteil der Fälle von rezidivierender Stomatitis auf Medikamentenallergie zurückzuführen, wenn dieser Anteil auch nicht so groß war, wie

der durch Nahrungsmittelallergie bedingte.

Analog ist aus der erhöhten Häufigkeit von Pollinose unter Patienten mit rezidivierender Stomatitis (64,3 %), bzw. mit rezidivierendem Zungenbrennen oder Brennen der Mundschleimhaut (60,0 %), im Vergleich zur Pollinosehäufigkeit bei Nahrungsmittelallergie (52,6 %) zu folgern, daß ein gewisser Teil der Fälle von Stomatitis sowie von Zungenbrennen und Brennen der Mundschleimhaut unabhängig von Nahrungsmittelallergie im Rahmen einer Pollinose auftrat.

Kontaktallergie im Sinne unserer Definition, d.h. nicht auf das Kontaktekzem beschränkt, sondern auf den Modus der Antigenzufuhr bezogen, fand sich, wie bereits erwähnt, statistisch signifikant gehäuft bei Neurodermitikern, so daß für die atopische Dermatitis die erhöhte Irritabilität der Haut durch Kontaktallergene belegt wurde.

Weiterhin war die Kontaktallergie statistisch hoch signifikant mit Urtikaria und Quincke-Ödem korreliert, die häufig die Manifestationsform der Kontaktallergie darstellten.

Schließlich bestanden auch statistisch signifikante Assoziationen der Kontaktallergie zur Nahrungsmittelallergie sowie zur Arzneimittelallergie. Diese lassen sich teilweise daraus erklären, daß einige Nahrungsmittel, bzw. Medikamente, als Kontaktallergene eine Rolle spielten.

Die statistisch signifikante Korrelation der Kontaktallergie zur rezidivierenden Blepharitis verweist darauf, daß bei diesem Krankheitsbild Kontaktallergene verhältnismäßig häufig von Bedeutung sind.

Arzneimittelallergie fand sich statistisch signifikant korreliert mit Asthma bronchiale. Auf die Gründe dafür wurde bereits eingegangen.

Daneben wies die Arzneimittelallergie hoch signifikant positive Korrelationen sowohl zur Urtikaria und zum Quincke-Ödem auf, die in jeweils gut einem Viertel der Fälle auf Medikamentenallergie zurückgingen, als auch zur Nahrungsmittelallergie und zur rezidivierenden Stomatitis.

Wie bereits erwähnt, ist dabei bemerkenswert, daß sich die hoch signifikante Korrelation von rezidivierender Stomatitis und Arzneimittelallergie nicht allein über die Korrelation beider Krankheitsbilder mit Nahrungsmittelallergie erklären läßt, sondern daß rezidivierende Stomatitis nicht selten auf Medikamentenallergie zurückzuführen war.

Arzneimittelallergie war außerdem signifikant positiv mit Kontaktallergie assoziiert, was sich wohl aus der Funktion bestimmter Medikamente als Kontaktallergene erklärt.

Daß auch vagotone Magen-Darm-Störungen Symptome einer Medikamentenallergie darstellen können, wird aus der statistisch signifikanten Korrelation der beiden Krankheitsbilder deutlich.

Auch eine Beziehung der Arzneimittellergie zur Migräne war als statistisch hoch signifikant nachweisbar.

Rezidivierende oder chronische vagotone Magen-Darm-Störungen standen zu keinen der Primärdiagnosen in besonders enger Beziehung. Jedoch fanden sich statistisch signifikante Korrelationen zu den „minor allergies“ Nahrungsmittelallergie und Arzneimittellergie, die sich demnach als vagotone gastrointestinale Störungen manifestieren können.

Wie bereits erwähnt, ist dabei zu beachten, daß Nahrungsmittelallergie zur Colica mucosa engere Beziehungen aufwies als zu anderen Formen gastro-intestinaler Störungen, was bei Nahrungsmittelallergie für eine Bevorzugung dieser Manifestationsform gegenüber anderen im Magen-Darm-Trakt spricht. Dagegen kamen bei Arzneimittellergie die verschiedenen Formen vagotoner gastrointestinaler Störungen etwa gleich häufig vor.

Die positive Assoziation von vagotonen Magen-Darm-Störungen mit Urtikaria und die statistisch signifikante Beziehung zum Quincke-Ödem lassen daran denken, daß Störungen des Magen-Darm-Kanals als Hilfsfaktoren für die Entstehung dieser beiden Allergiemanifestationen in Betracht gezogen wurden (ILLIG 1977) und daß Berichte über gastrokopisch nachgewiesene Magenurtikaria vorliegen, wobei es sich auch um Schwellungen im Sinne eines Quincke-Ödems gehandelt haben kann.

Die positive Assoziation der gastrointestinalen Störungen mit rezidivierender Stomatitis und die statistisch signifikante Korrelation zu rezidivierendem Zungenbrennen und Brennen der Mundschleimhaut erklärt sich weitgehend über eine gemeinsame Beziehung dieser Krankheitsbilder zur Nahrungsmittelallergie. Daß die Koorelation zu Zungenbrennen und Brennen der Mundschleimhaut besonders deutlich war, so daß sogar eine statistische Signifikanz erreicht wurde, führen wir darauf zurück, daß diese Beschwerden als unmittelbare Symptome von gastrointestinalen Störungen auftreten können.

Daß im Gegensatz zur Gesamtheit von vagotonen Magen-Darm-Störungen die Teilgruppe mit Colica mucosa deutlich häufiger eine Pollinose aufwies (47,6 %) als das Gesamtmaterial von Atopikern (36,2 %), fassen wir als Hinweis dafür auf, daß dieses Symptom als Spielart der allergischen Reaktion auf Pollenantigene auftreten kann (GRONEMEYER 1977).

Während für die Gesamtheit von vagotonen Magen-Darm-Störungen zu keiner der atopischen Primärdiagnosen besonders enge Beziehungen bestanden, war bei Colica mucosa nicht nur die Pollinose, sondern auch die Neurodermitis mit 14,3 % deutlich häufiger als im Gesamtmaterial (8,1 %). Damit konnte der in der Literatur angeführte Zusammenhang zwischen Colica mucosa und diesen atopischen Kerndiagnosen bestätigt werden.

Auch die Migräne wies zu keiner der atopischen Primärdiagnosen besonders enge Beziehungen auf, was uns zusammen mit der relativ niedrigen Morbiditätsrate von Migräne in unserem Gesamtmaterial (3,3 %) zu der Einschätzung führt, daß dieses Krankheitsbild von den Atopien im engeren Sinne unabhängig ist.

Dagegen ließen sich sowohl die bereits von HANHART (1936) beobachteten Beziehungen der Migräne zur Nahrungsmittelallergie, zur Urtikaria und zur spastischen Obstipation als auch die zur Gesamtheit von chronischen oder rezidivierenden vagotonen Magen-Darm-Störungen, die zum Quincke-Ödem und die zur Arzneimittelallergie als statistisch hoch signifikant nachweisen (Siehe hierzu auch Abschnitt 2.4.1.22.).

Dazu sei ein Hinweis auf KIRSTEIN (1978) erlaubt, der eine Erweiterung der Schädelgefäße, die zu stärkeren Kopfschmerzen im Sinne der sogenannten Migräne-Äquivalente führen kann, in den Rahmen des Quincke-Ödems stellte.

Wichtig ist, daß die gefundenen hohen Korrelationswerte mit Migräne sich nach unseren Berechnungen nicht einfach daraus erklären lassen, daß die gemeinsame Prädisposition des weiblichen Geschlechts bei den korrelierten Erkrankungen und die in der Regel erst in höherem Alter erfolgende Manifestation einen Auswahl-effekt begünstigten.

Vielmehr sind nach unserer Ansicht sozio-strukturell begründete, psycho-vegetative Faktoren sowohl bei der Migräne als auch bei den korrelierten Krankheitsbildern in Erwägung zu ziehen.

Eine solche psycho-vegetative Dysregulation könnte bei einem Teil der Fälle sowohl für die Migräne als auch für die mit ihr positiv assoziierten Erkrankungen verantwortlich sein und damit die statistisch signifikante Korrelation erklären.

Insektenstichallergie war lediglich mit der Urtikaria statistisch signifikant positiv korreliert, die bekanntlich häufig ihre Manifestationsform darstellt.

Die Beziehungen der Insektenstichallergie zu den respiratorischen Primär-

diagnosen waren unauffällig. Dies spricht zusammen mit der niedrigen Morbiditätsrate der Insektenstichallergie in unserem Patientengut (0,4 %), die nicht höher lag als für die Gesamtbevölkerung anzunehmen ist, gegen einen Zusammenhang zwischen diesem Krankheitsbild und den Atopien im engeren Sinne.

Die positiven Korrelationen von rezidivierender oder chronischer Bronchitis zu Asthma bronchiale und Neurodermitis, die von rezidivierender oder chronischer Tonsillitis, rezidivierenden oder chronischen Lymphknotenschwellungen, rezidivierender oder chronischer Sinusitis und Polyposis nasi zu Rhinitis allergica sowie die von Lymphknotenschwellungen zu Asthma bronchiale wurden bereits oben diskutiert. Die Interpretation den entsprechenden Beziehungen soll daher hier nicht noch einmal wiederholt werden.

Gleiches gilt für die positive Korrelation des Herpes labialis zur rezidivierenden Konjunktivitis sowie für die der rezidivierenden Blepharitis zur Konjunktivitis und zur Kontaktallergie.

Sämtliche untersuchten sogenannten „Begleiterkrankungen“ waren bezüglich ihren Korrelationen zu den einzelnen Atopiemanifestationen ebenso unauffällig wie bezüglich ihren Morbiditätsraten im Gesamtmaterial.

Es fanden sich weder positive Assoziationen, die für ein erhöhtes Atopierisiko sprechen könnten, noch negative Assoziationen, die einen protektiven Effekt ausdrücken würden.

Nur das Ulcus ventriculi seu duodeni war statistisch signifikant mit rezidivierendem Zungenbrennen und Brennen der Mundschleimhaut korreliert, was sich jedoch einfach daraus erklärt, daß diese Beschwerden als unmittelbare Symptome von Magen- oder Duodenalulcera auftreten können.

2.4.3.2. Korrelation zwischen der Monbidität der untersuchten
Erkrankungen und der familiären Belastung durch
allergische Krankheitsbilder

ERKRANKUNG		FAMILIÄRE BELASTUNG						
		POLLI- NOSE	RHI- NITIS	ASTHMA	NEURO- DERM.	URTI- KARIA	NAHRUNG MITTELA.	KON- TAKTA.
POLLINOSE (n = 889)	n	274	38	87	16	3	6	17
	h, rel.	30,8%	4,3%	9,8%	1,8%	0,3%	0,7%	1,9%
RHINITIS (n = 2058)	n	338	127	199	34	16	19	36
	h, rel.	16,4%	5,9%	9,7%	1,7%	0,8%	0,9%	1,7%
KONJUNKTIVITIS (n = 712)	n	194	21	68	12	3	6	14
	h, rel.	27,2%	2,9%	9,6%	1,7%	0,4%	0,8%	2,0%
ASTHMA (n = 1137)	n	136	25	195	29	9	10	17
	h, rel.	12,0%	2,2%	17,2%	2,6%	0,8%	0,9%	1,5%
NEURODERMITIS* (n = 200)	n	43	11	32	16	1	4	7
	h, rel.	21,5%	5,5%	16,0%	8,0%	0,5%	2,0%	3,5%
URTIKARIA (n = 263)	n	48	13	32	7	6	5	5
	h, rel.	18,3%	4,9%	12,2%	2,7%	2,3%	1,9%	1,9%
QUINCKE-ÖDEM (n = 74)	n	8	3	9	1	-	1	2
	h, rel.	10,8%	4,1%	12,2%	1,4%	-	1,4%	2,7%
STOMATITIS (n = 42)	n	3	2	2	-	2	2	1
	h, rel.	7,1%	4,8%	4,8%	-	4,8%	4,8%	2,4%
ZUNGENBRENNEN (n = 20)	n	4	2	2	1	2	1	-
	h, rel.	20,0%	10,0%	10,0%	5,0%	10,0%	5,0%	-
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE (n = 211)	n	37	9	26	6	4	5	4
	h, rel.	17,5%	4,3%	12,3%	2,8%	1,9%	2,4%	1,9%
KONTAKTALLERGIE (n = 255)	n	37	10	31	3	4	6	10
	h, rel.	14,5%	3,9%	12,2%	1,2%	1,6%	2,4%	3,9%
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE (n = 130)	n	12	8	16	6	-	1	-
	h, rel.	9,2%	6,2%	12,3%	4,6%	-	0,8%	-
VAGOTONE MAGEN- DARM-STÖRUNG (n = 121)	n	13	4	13	1	-	-	3
	h, rel.	10,7%	3,3%	10,7%	0,8%	-	-	2,5%
SPAST. OBSTIPAT. (n = 38)	n	5	1	2	-	-	-	1
	h, rel.	13,2%	2,6%	5,3%	-	-	-	2,6%
COLICA MUCOSA (n = 21)	n	3	2	6	1	-	-	1
	h, rel.	14,3%	9,5%	28,6%	4,8%	-	-	4,8%
MIGRÄNE (n = 81)	n	15	5	9	-	-	-	1
	h, rel.	18,5%	6,2%	11,1%	-	-	-	1,2%
GESAMTGRUPPE (n = 2459)	n	367	123	262	46	20	22	38
	h, rel.	14,9%	5,0%	10,7%	1,9%	0,8%	0,9%	1,5%

*einschließlich Milchschorf als infantile Phase

Korrelation zwischen der Morbidität der untersuchten Erkrankungen und der familiären Belastung durch allergische Krankheitsbilder
(Fortsetzung)

ERKRANKUNG		FAMILIÄRE BELASTUNG						
		POLLI- NOSE	RHI- NITIS	ASTHMA	NEURO- DERM.	URTI- KARIA	NAHRUNG MITTELA, TAKTA.	
INSEKTENSTICH- ALLERGIE (n = 9)	n h, rel.	2 22,2%	-	-	-	-	11,1%	-
BRONCHITIS (n = 1147)	n h, rel.	124 10,8%	37 3,2%	181 15,8%	27 2,4%	9 0,8%	9 0,8%	12 1,0%
TONSILLITIS (n = 1122)	n h, rel.	137 12,2%	65 5,8%	117 10,4%	17 1,5%	12 1,1%	9 0,8%	14 1,2%
LYMPHKNOTEN- SCHWELLUNGEN (n = 951)	n h, rel.	103 10,8%	59 6,2%	101 10,6%	20 2,1%	11 1,2%	9 0,9%	13 1,4%
SINUSITIS (n = 473)	n h, rel.	51 10,8%	31 6,6%	45 9,5%	8 1,7%	4 0,8%	4 0,8%	6 1,3%
POLYPOSIS (n = 163)	n h, rel.	26 16,0%	15 9,2%	13 8,0%	3 1,8%	1 0,6%	-	1 0,6%
BLEPHARITIS (n = 7)	n h, rel.	2 28,6%	-	1 14,3%	-	-	-	1 14,3%
HERPES (n = 6)	n h, rel.	1 16,7%	-	1 16,7%	-	-	-	-
UROLITHIASIS (n = 34)	n h, rel.	6 17,6%	-	3 8,8%	-	1 2,9%	-	-
DIABETES MELLITUS (n = 28)	n h, rel.	4 14,3%	-	-	-	-	-	-
ULCUS VENTRIC. SEU DUODENI (n = 28)	n h, rel.	1 3,6%	1 3,6%	4 14,3%	2 7,1%	-	-	-
CHOLECYSTO- PATIE (n = 24)	n h, rel.	2 8,3%	1 4,2%	5 20,8%	-	-	-	-
HYPERTHYREOSE (n = 8)	n h, rel.	-	-	2 25,0%	-	-	-	-
RHEUMATOIDE ARTHRITIS (n = 7)	n h, rel.	1 14,3%	-	2 28,6%	-	-	1 14,3%	-
COLITIS ULCEROSA (n = 5)	n h, rel.	1 20,0%	-	1 20,0%	-	-	-	-
GESAMTGRUPPE (n = 2459)	n h, rel.	367 14,9%	123 5,0%	262 10,7%	46 1,9%	20 0,8%	22 0,9%	38 1,5%

Synopsis der Erkrankungen mit statistisch signifikant erhöhter familiärer Belastung durch allergische Krankheitsbilder

ERKRANKUNG	FAM. BELASTUNG	REL. FAM. BELASTUNG		PRÜFMASS	IRRTUMS- WAHR- SCHEINL.
		ERKRANKTE	GESUNDE		
RHINITIS	POLLINOSE	16,4%	7,2%	21,61	$p < 0,001$
KONJUNKTIVITIS	POLLINOSE	27,2%	9,9%	118,48	$p < 0,001$
NEURODERMITIS*	POLLINOSE	21,5%	14,3%	6,86	$p < 0,01$
LYMPHKNOTEN- SCHWELLUNGEN	RHINITIS	6,2%	4,2%	4,31	$p < 0,05$
POLYPOSIS	RHINITIS	9,2%	4,7%	5,57	$p < 0,05$
NEURODERMITIS*	ASTHMA	16,0%	10,2%	5,94	$p < 0,05$
COLICA MUCOSA	ASTHMA	28,6%	10,5%	5,37	$p < 0,05$
BRONCHITIS	ASTHMA	15,8%	6,2%	58,32	$p < 0,001$
ASTHMA	NEURODERMITIS	2,6%	1,3%	4,66	$p < 0,05$
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE	NEURODERMITIS	4,6%	1,7%	4,16	$p < 0,05$
STOMATITIS	URTIKARIA	4,8%	0,7%	4,03	$p < 0,05$
ZUNGENBRENNEN	URTIKARIA	10,0%	0,7%	11,18	$p < 0,001$
KONTAKTALLERGIE	NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	2,4%	0,7%	5,11	$p < 0,05$
NEURODERMITIS*	KONTAKTALLERGIE	3,5%	1,4%	4,16	$p < 0,05$

*einschließlich Milchschorf als infantile Phase

Nachdem im Abschnitt 2.4.2.1. bereits die Erkrankungen mit statistisch signifikant erhöhter spezifischer familiärer Belastung dargestellt wurden, soll hier auf diese familiäre Belastung bezüglich der jeweils gleichen Diagnose, also beispielsweise die familiäre Belastung der Pollinotiker mit Pollinose, nur am Rande eingegangen werden.

Vielmehr wollen wir hier die Besprechung der familiären Belastungen betonen, die zusätzlich zu der spezifischen Belastung auftraten.

Die familiäre Pollinosebelastung war nicht nur bei den Patienten mit Pollinose, sondern auch bei denen mit rezidivierender Konjunktivitis und denen mit Rhinitis allergica statistisch hoch signifikant größer als bei den jeweils übrigen Atopikern. In Anbetracht der Tatsache, daß diese beiden Manifestationen als häufigste Kardinalsymptome der Pollinose auftraten, kann dieser Befund nicht überraschen.

Auch bei der Neurodermitis, die eine sehr enge Beziehung zur Pollinose aufwies und statistisch hoch signifikant mit ihr korreliert war, fand sich

die familiäre Pollinosebelastung statistisch signifikant erhöht gegenüber den übrigen Patienten, so daß der enge Zusammenhang zwischen Neurodermitis und Pollinose unterstrichen wurde.

Für die familiäre Belastung mit allergischer Rhinitis ergaben sich signifikant erhöhte Werte nicht nur bei Rhinitis allergica, sondern auch bei rezidivierenden oder chronischen Lymphknotenschwellungen sowie bei Polyposis nasi, die statistisch signifikant mit Rhinitis assoziiert waren. Familiäres Asthma bronchiale fand sich erwartungsgemäß statistisch hoch signifikant gehäuft nicht nur beim Bronchialasthma, sondern auch bei den in der Regel, nämlich in 78,3 % der Asthmafälle, damit assoziierten rezidivierenden oder chronischen Bronchitis.

Auch die Patienten mit Colica mucosa wiesen eine statistisch signifikant höhere familiäre Asthmabelastung auf als die übrigen Patienten, was uns in Anbetracht der Tatsache, daß zwischen der Manifestation von Colica mucosa und der von Asthma bronchiale nur eine schwach positive, statistisch nicht signifikante Korrelation bestand, überraschte.

Die enge Beziehung der Neurodermitis zum Bronchialasthma beschränkte sich nicht auf die statistisch hoch signifikante Korrelation der beiden Atopie-manifestationen, sondern drückte sich auch darin aus, daß Neurodermitiken statistisch signifikant häufiger mit familiärem Asthma sowie Asthmatikern statistisch signifikant häufiger mit familiärer Neurodermitis belastet waren als die jeweils übrigen Patienten.

Somit fand sich für die atopische Dermatitis ein enger Zusammenhang sowohl mit der atopischen Leitdiagnose Pollinosis, worauf oben bereits eingegangen wurde, als auch mit der atopischen Leitdiagnose Bronchialasthma.

Auch bei den Fällen mit Arzneimittellallergie ergab sich eine statistisch signifikante Häufung von familiärer Neurodermitis, obgleich diese beiden Allergiemaniifestationen nur schwach positiv und statistisch nicht signifikant miteinander korrelierten.

Daß die familiäre Urtikariabelastung nicht nur bei den Patienten mit dieser Diagnose, sondern auch bei denen mit rezidivierender Stomatitis sowie bei denen mit rezidivierendem Zungenbrennen und Brennen der Mundschleimhaut statistisch signifikant größer war als bei den übrigen Patienten, war für uns ebenfalls überraschend.

Schließlich fanden sich noch statistisch signifikante Korrelationen für die Häufung von familiärer Nahrungsmittelallergie bei Kontaktallergikern sowie für die von familiärer Kontaktallergie bei Neurodermitikern.

2.4.3.3. Synopsis der Erkrankungen mit statistisch signifikant erhöhter familiärer Belastung durch allergische Krankheitsbilder mit Ausschuß der Patienten, die an der familiär belastenden Erkrankung leiden

DIAGNOSE	MORBI- DITÄT (n)	FAMILIÄRE BELASTUNG		
		ART	n	h, rel.
RHINITIS OHNE POLLINOSE	1203	POLLINOSE	74	6,2%
ANDERE OHNE POLLINOSE	367		19	5,2%
KONJUNKTIVITIS OHNE POLLINOSE	104	POLLINOSE	5	4,8%
ANDERE OHNE POLLINOSE	1466		88	6,0%
NEURODERMITIS* OHNE POLLINOSE	105	POLLINOSE	11	10,5%
ANDERE OHNE POLLINOSE	1465		89	6,1%
NEURODERMITIS* OHNE ASTHMA	72	ASTHMA	4	5,6%
ANDERE OHNE ASTHMA	1250		63	5,0%
COLICA MUCOSA OHNE ASTHMA	11	ASTHMA	1	9,1%
ANDERE OHNE ASTHMA	1311		66	5,0%
BRONCHITIS OHNE ASTHMA	257	ASTHMA	18	7,0%
ANDERE OHNE ASTHMA	1065		49	4,6%
ASTHMA OHNE NEURODERMITIS*	1009	NEURODERMITIS	16	1,6%
ANDERE OHNE NEURODERMITIS*	1250		14	1,1%
ARZNEIMITTEL- OHNE NEURO- ALLERGIE DERMITIS*	118	NEURODERMITIS	4	3,4%
ANDERE OHNE NEURODERMITIS*	2141		26	1,2%
STOMATITIS OHNE URTIKARIA	33	URTIKARIA	-	-
ANDERE OHNE URTIKARIA	2163		14	0,6%
ZUNGENBRENNEN OHNE URTIKARIA	18	URTIKARIA	1	5,6%
ANDERE OHNE URTIKARIA	2178		13	0,6%
KONTAKT- OHNE NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE ALLERGIE	221	NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	5	2,3%
ANDERE OHNE NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	2027		12	0,6%
NEURODERMITIS* OHNE KONTAKT- ALLERGIE	167	KONTAKTALLERGIE	7	4,2%
ANDERE OHNE KONTAKTALLERGIE	2037		21	1,0%

* einschließlich Milchschorf als infantile Phase

Der vorausgehende Abschnitt 2.4.3.2. hat deutlich gemacht, daß bei einzelnen Diagnosen nicht nur die spezifische familiäre Belastung mit der jeweiligen Erkrankung, sondern auch die familiäre Belastung mit anderen Diagnosen statistisch signifikant erhöht war.

Dabei ist jedoch klar, daß die erhöhte Korrelation zwischen einer sich manifestierenden Diagnose und der familiären Belastung durch eine andere Diagnose häufig dadurch vermittelt war, daß auch diese familiär belastende Diagnose als Manifestation auftrat. In diesen Fällen war die familiäre Belastung also doch spezifisch, mit familiär gleicher Organwahl verbunden. Um die durch Manifestationskorrelation vermittelte familiäre Belastung auszuschließen, wurden in diesem Abschnitt nur die Fälle verglichen, die von der jeweils familiär belastenden Erkrankung frei waren.

Dabei zeigte sich, daß der weitaus größte Teil der familiären Belastungen auf Fälle mit familiär gleicher Diagnose entfiel und daß, wie bereits gesagt, auch der größte Teil der im vorangehenden Abschnitt festgestellten familiären Belastungen durch andere Erkrankungen eben doch spezifisch war und sich über die Manifestationskorrelation mit der zweiten, familiär belastenden Diagnose vermittelte.

Die damit zum Ausdruck kommende hohe Spezifität der familiären Belastung wird nach unserer Ansicht auch in der Literatur weitgehend unterschätzt und soll deshalb hier noch einmal eindringlich betont werden.

Patienten mit rezidivierender Konjunktivitis ohne Pollinose waren seltener familiär mit Pollinose belastet als andere von Pollinose freie Patienten. Die statistisch hoch signifikant erhöhte familiäre Pollinosebelastung der Gesamtheit von Konjunktivitispatienten erklärt sich also allein aus der Manifestationskorrelation dieser beiden Diagnosen, während Konjunktivitis ohne Pollinose von der familiären Pollinosebelastung unabhängig war.

Gleiches gilt für die statistisch signifikant erhöhte familiäre Urtikariabelastung der Gesamtheit von Patienten mit rezidivierender Stomatitis.

Auch die rezidivierende Stomatitis ohne Urtikariamanifestation war von der familiären Urtikariabelastung unabhängig.

Dagegen wiesen alle übrigen in Abschnitt 2.4.3.2. erhobenen Erkrankungen mit statistisch signifikant erhöhter familiärer Belastung durch allergische Krankheitsbilder auch nach Ausschluß der Patienten, die an der familiär belastenden Erkrankung litten, noch höhere familiäre Belastungsraten auf als die übrigen Patienten. Diese Beziehungen blieben jedoch wegen zu geringer Fallzahlen in der Regel ohne statistische Signifikanz.

2.4.3.4. Korrelation zwischen der kindlichen Morbidität der untersuchten Erkrankungen und der kindlichen Morbidität von allergischen Krankheitsbildern

ERKRANKUNG VOR 14		ERKRANKUNG VOR 14					
		POLLI- MOSE	RHI- NITIS	KONJUNK- TIVITIS	ASTHMA	NEURO- DERM.*	URT I- KARIA
POLLINOSE (n = 311)	n h, rel.		288 92,6%	222 71,4%	82 26,4%	55 17,7%	16 5,1%
RHINITIS (n = 497)	n h, rel.	288 57,9%		229 46,1%	151 30,4%	69 13,9%	24 4,8%
KONJUNKTIVITIS (n = 235)	n h, rel.	222 94,5%	229 97,4%		45 19,1%	34 14,5%	11 4,7%
ASTHMA (n = 307)	n h, rel.	82 26,7%	151 49,2%	45 14,7%		66 21,5%	17 5,5%
NEURODERMITIS* (n = 169)	n h, rel.	55 32,5%	69 40,8%	34 20,2%	66 39,3%		13 7,7%
URT IKARIA (n = 46)	n h, rel.	16 34,8%	24 52,2%	11 23,9%	17 37,0%	13 28,3%	
QUINCKE-ÖDEM (n = 11)	n h, rel.	3 27,3%	6 54,5%	3 27,3%	5 45,5%	4 36,4%	6 54,5%
STOMATITIS (n = 5)	n h, rel.	1 20,0%	4 80,0%	1 20,0%	1 20,0%	2 40,0%	3 60,0%
ZUNGENBRENNEN (n = 2)	n h, rel.	1 50,0%	1 50,0%	-	1 50,0%	1 50,0%	-
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE (n = 51)	n h, rel.	22 43,1%	35 68,6%	15 29,4%	21 41,2%	14 27,5%	19 37,3%
KONTAKTALLERGIE (n = 39)	n h, rel.	15 38,5%	26 66,7%	10 25,6%	21 53,8%	7 17,9%	10 25,6%
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE (n = 13)	n h, rel.	2 15,4%	8 61,5%	1 7,7%	4 30,8%	1 7,7%	7 53,8%
VAGOTONE MAGEN- DARM-STÖRUNG (n = 8)	n h, rel.	1 12,5%	4 50,0%	1 12,5%	2 25,0%	-	-
INSEKTENSTICH- ALLERGIE (n = 6)	n h, rel.	-	2 33,3%	-	1 16,7%	-	3 50,0%
MIGRÄNE (n = 6)	n h, rel.	2 33,3%	3 50,0%	2 33,3%	1 16,7%	1 16,7%	-
GESAMTGRUPPE (n = 2459)	n h, rel.	311 12,6%	497 20,2%	235 9,6%	307 12,5%	169 6,9%	46 1,9%

* einschließlich Milchschorf als infantile Phase

Korrelation zwischen der kindlichen Morbidität der untersuchten
Erkrankungen und der kindlichen Morbidität von allergischen
Krankheitsbildern (Fortsetzung)

ERKRANKUNG VOR 14		ERKRANKUNG VOR 14					
		QUINCKE ÖDEM	STOMA- TITIS	ZÜNGEN- BRENNEN	NAHRUNGS- MITTELA.	KONTAKT- ALLERGIE	ARZNEI- MITTELA.
POLLINOSE	n	3	1	1	22	15	2
(n = 311)	h, rel.	1,0%	0,3%	0,3%	7,1%	4,8%	0,6%
RHINITIS	n	6	4	1	35	26	8
(n = 497)	h, rel.	1,2%	0,8%	0,2%	7,0%	5,2%	1,6%
KONJUNKTIVITIS	n	3	1	-	15	10	1
(n = 235)	h, rel.	1,3%	0,4%	-	6,4%	4,3%	0,4%
ASTHMA	n	5	1	1	21	21	4
(n = 307)	h, rel.	1,6%	0,3%	0,3%	6,8%	6,8%	1,3%
NEURODERMITIS*	n	4	2	1	14	7	1
(n = 169)	h, rel.	2,4%	1,2%	0,6%	8,3%	4,1%	0,6%
URTIKARIA	n	6	3	-	19	10	7
(n = 46)	h, rel.	13,0%	6,5%	-	41,3%	21,7%	15,2%
QUINCKE-ÖDEM	n	-	-	-	4	5	-
(n = 11)	h, rel.	-	-	-	36,4%	45,5%	-
STOMATITIS	n	-	-	1	5	2	-
(n = 5)	h, rel.	-	-	20,0%	100%	40,0%	-
ZÜNGENBRENNEN	n	-	1	-	2	-	-
(n = 2)	h, rel.	-	50,0%	-	100%	-	-
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	n	4	5	2	-	9	2
(n = 51)	h, rel.	7,8%	9,8%	3,9%	-	17,6%	3,9%
KONTAKTALLERGIE	n	5	2	-	9	-	-
(n = 39)	h, rel.	12,8%	5,1%	-	23,1%	-	-
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE	n	-	-	-	2	-	-
(n = 13)	h, rel.	-	-	-	15,4%	-	-
VAGOTONE MAGEN- DARM-STÖRUNG	n	-	-	-	2	1	-
(n = 8)	h, rel.	-	-	-	25,0%	12,5%	-
INSEKTENSTICH- ALLERGIE	n	1	-	-	1	1	-
(n = 6)	h, rel.	16,7%	-	-	16,7%	16,7%	-
MIGRÄNE	n	-	-	-	-	-	-
(n = 6)	h, rel.	-	-	-	-	-	-
GESAMTGRUPPE	n	11	5	2	51	39	13
(n = 2459)	h, rel.	0,4%	0,2%	0,1%	2,1%	1,6%	0,5%

* einschließlich Milchschorf als infantile Phase

Korrelation zwischen der kindlichen Morbidität der untersuchten Erkrankungen und der kindlichen Morbidität von allergischen Krankheitsbildern (Fortsetzung)

ERKRANKUNG VOR 14		ERKRANKUNG VOR 14					
		POLLI- NOSE	RHI- NITIS	KONJUNK- TIVITIS	ASTHMA	NEURO- DERM.*	URTI- KARIA
BRONCHITIS (n = 309)	n	82	172	51	238	59	16
	h, rel.	26,5%	55,7%	16,5%	77,0%	19,1%	5,2%
TONSILLITIS (n = 315)	n	77	199	51	128	44	14
	h, rel.	24,4%	63,2%	16,2%	40,6%	14,0%	4,4%
LYMPHKNOTEN- SCHWELLUNGEN (n = 247)	n	48	160	35	108	37	9
	h, rel.	19,4%	64,8%	14,2%	43,7%	15,0%	3,6%
SINUSITIS (n = 49)	n	12	43	5	18	3	2
	h, rel.	24,5%	87,8%	10,2%	36,7%	6,1%	4,1%
POLYPOSIS (n = 33)	n	7	27	4	11	3	1
	h, rel.	21,2%	81,8%	12,1%	33,3%	9,1%	3,0%
GESAMTGRUPPE (n = 2459)	n	311	497	235	307	169	46
	h, rel.	12,6%	20,2%	9,6%	12,5%	6,9%	1,9%

* einschließlich Milchschorf als infantile Phase

Korrelation zwischen der kindlichen Morbidität der untersuchten Erkrankungen und der kindlichen Morbidität von allergischen Krankheitsbildern (Fortsetzung)

ERKRANKUNG VOR 14		ERKRANKUNG VOR 14					
		QUINCKE ÖDEM	STOMA- TITIS	ZÜNGEN- BRENNEN	NAHRUNGS- MITTELA.	KONTAKT- ALLERGIE	ARZNEI- MITTELA
BRONCHITIS (n = 309)	n	5	1	1	19	17	5
	h, rel.	1,6%	0,3%	0,3%	6,1%	5,5%	1,6%
TONSILLITIS (n = 315)	n	6	-	1	18	13	8
	h, rel.	1,9%		0,3%	5,7%	4,1%	2,5%
LYMPHKNOTEN- SCHWELLUNGEN (n = 247)	n	5	-	1	13	8	7
	h, rel.	2,0%		0,4%	5,3%	3,2%	2,8%
SINUSITIS (n = 49)	n	-	-	-	3	4	1
	h, rel.				6,1%	8,2%	2,0%
POLYPOSIS (n = 33)	n	-	-	-	1	1	1
	h, rel.				3,0%	3,0%	3,0%
GESAMTGRUPPE (n = 2459)	n	11	5	2	51	39	13
	h, rel.	0,4%	0,2%	0,1%	2,1%	1,6%	0,5%

Synopsis der statistisch signifikant vom Manifestationsalter abhängigen Morbiditätskorrelationen

VERGLEICHENE GRUPPEN		KORRELIERTE GRUPPEN	MORBIDITÄTSKORRELATION	PRÜF- MASS	IRRTUMS- WAHR- SCHEINL.
POLLINOSE	VOR 14 AB 14	MIT NEURODERMITIS*	17,7% 6,9%	23,43	$p < 0,001$
RHINITIS	VOR 14 AB 14	MIT NEURODERMITIS*	13,9% 5,7%	34,46	$p < 0,001$
KONJUNKTIVITIS	VOR 14 AB 14	MIT NEURODERMITIS*	14,5% 7,1%	8,99	$p < 0,01$
ASTHMA	VOR 14 AB 14	MIT NEURODERMITIS*	21,5% 7,5%	42,75	$p < 0,001$
URTIKARIA	VOR 14 AB 14	MIT NEURODERMITIS*	28,3% 10,6%	8,58	$p < 0,01$
QUINCKE-ÖDEM	VOR 14 AB 14	MIT NEURODERMITIS*	36,4% 4,8%	7,54	$p < 0,01$
BRONCHITIS	VOR 14 AB 14	MIT NEURODERMITIS*	19,1% 6,0%	43,72	$p < 0,001$
TONSILLITIS	VOR 14 AB 14	MIT NEURODERMITIS*	14,0% 5,7%	19,89	$p < 0,001$
LYMPHKNOTEN- SCHWELLUNGEN	VOR 14 AB 14	MIT NEURODERMITIS*	15,0% 6,0%	18,34	$p < 0,001$
RHINITIS	VOR 14 AB 14	MIT POLLINOSE	57,9% 36,3%	71,70	$p < 0,001$
KONJUNKTIVITIS	VOR 14 AB 14	MIT POLLINOSE	94,5% 80,9%	22,09	$p < 0,001$
BRONCHITIS	VOR 14 AB 14	MIT POLLINOSE	26,5% 20,6%	4,20	$p < 0,05$
RHINITIS	VOR 14 AB 14	MIT KONJUNKTIVITIS	46,1% 29,9%	43,26	$p < 0,001$
URTIKARIA	VOR 14 AB 14	MIT NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	41,3% 24,0%	4,94	$p < 0,05$

* einschließlich Milchschorf als infantile Phase

Synopsis des durchschnittlichen Aufnahmealters von Erkrankungen mit statistisch signifikant vom Manifestationsalter abhängigen

Morbiditätskorrelationen

ERKRANKUNG	SUBGRUPPE	AUFNAHMEALTER
POLLINOSE	MIT NEURODERMITIS*	23,1
	OHNE NEURODERMITIS*	28,9
	GESAMTGRUPPE	28,3
RHINITIS	MIT NEURODERMITIS*	26,2
	OHNE NEURODERMITIS*	31,7
	GESAMTGRUPPE	31,3
KONJUNKTIVITIS	MIT NEURODERMITIS*	23,4
	OHNE NEURODERMITIS*	29,0
	GESAMTGRUPPE	28,5
ASTHMA	MIT NEURODERMITIS*	26,8
	OHNE NEURODERMITIS*	32,8
	GESAMTGRUPPE	32,2
URTIKARIA	MIT NEURODERMITIS*	28,1
	OHNE NEURODERMITIS*	33,7
	GESAMTGRUPPE	32,9
QUINCKE-ÖDEM	MIT NEURODERMITIS*	20,9
	OHNE NEURODERMITIS*	36,4
	GESAMTGRUPPE	34,9
BRONCHITIS	MIT NEURODERMITIS*	26,3
	OHNE NEURODERMITIS*	33,1
	GESAMTGRUPPE	32,5
TONSILLITIS	MIT NEURODERMITIS*	25,8
	OHNE NEURODERMITIS*	31,7
	GESAMTGRUPPE	31,2
LYMPHKNOTEN-SCHWELLUNGEN	MIT NEURODERMITIS*	26,4
	OHNE NEURODERMITIS*	31,7
	GESAMTGRUPPE	31,3
RHINITIS	MIT POLLINOSE	28,3
	OHNE POLLINOSE	33,4
	GESAMTGRUPPE	31,3
KONJUNKTIVITIS	MIT POLLINOSE	27,5
	OHNE POLLINOSE	34,6
	GESAMTGRUPPE	28,5
BRONCHITIS	MIT POLLINOSE	30,1
	OHNE POLLINOSE	33,2
	GESAMTGRUPPE	32,5
RHINITIS	MIT KONJUNKTIVITIS	28,5
	OHNE KONJUNKTIVITIS	32,7
	GESAMTGRUPPE	31,3
URTIKARIA	MIT NAHRUNGSMITTELALLERGIE	33,0
	OHNE NAHRUNGSMITTELALLERGIE	32,9
	GESAMTGRUPPE	32,9

* einschließlich Milchschorf als infantile Phase

Von den Morbiditätskorrelationen der untersuchten Erkrankungen wiesen nur solche eine statistisch signifikante Abhängigkeit vom Manifestationsalter auf, bei denen eines von vier ganz bestimmten Krankheitsbildern, nämlich Neurodermitis, Pollinose, rezidivierende Konjunktivitis oder Nahrungsmittelallergie, als korrelierte Diagnose auftrat.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den vor dem 14. Lebensjahr an einer bestimmten Diagnose Erkrankten und den später Manifestierenden waren nur für Korrelationen mit einer dieser vier Diagnosen nachweisbar. Dagegen ergaben sich für die Korrelationen der untersuchten Erkrankungen mit allen übrigen Diagnosen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Fällen, die vor dem 14. Lebensjahr manifestierten, und den Fällen, die erst später erkrankten.

Bei neun verschiedenen Diagnosen war festzustellen, daß die kindlichen Manifestationen statistisch signifikant häufiger mit Neurodermitis korreliert waren als die Manifestationen, die erst im Erwachsenenalter erfolgten. Ein solcher Befund ergab sich bei Pollinose, Rhinitis allergica, rezidivierender Konjunktivitis, Asthma bronchiale, Urtikaria, Quincke-Ödem sowie den rezidivierenden oder chronischen Bildern von Bronchitis, Tonsillitis und Lymphknotenschwellungen.

Als einfache Erklärung für die in der Kindheit gehäufte Korrelation dieser Erkrankungen mit Neurodermitis bietet sich an, daß die atopische Dermatitis von allen untersuchten allergischen Erkrankungen, abgesehen von der Insektenstichallergie, die hier keine Rolle spielt, den weitaus höchsten Anteil kindlichen Manifestationen aufwies (47,9 %).

Dies drückte sich auch darin aus, daß unter allen untersuchten Erkrankungen, wiederum mit Ausnahme der Insektenstichallergie, bei der atopischen Dermatitis das niedrigste durchschnittliche Aufnahmealter (25,5 Jahre) festgestellt wurde.

Daß die Neurodermitis als „maladie des jeunes gens“ nicht nur unter der Gesamtheit von Atopikern häufig schon in der Kindheit auftrat, sondern auch bei einzelnen Diagnosen mit kindlichen Manifestationen häufiger korreliert war als mit späteren, konnte also nicht überraschen.

Wie der Vergleich der einzelnen Diagnosen in Abschnitt 2.3.5. zeigt, wiesen nach der Insektenstichallergie und der Neurodermitis die Pollinose und deren Kardinalsymptom rezidivierende Konjunktivitis von allen untersuchten allergischen Erkrankungen den höchsten Anteil von bereits vor dem 14. Lebensjahr Erkrankten auf (35,0 %, bzw. 33,0 %).

Entsprechend boten Pollinose und Konjunktivitis, wie aus der Tabelle auf Seite 249 ersichtlich, auch von allen untersuchten Erkrankungen, abgesehen wiederum von Insektenstichallergie und Neurodermitis, das deutlich niedrigste durchschnittliche Aufnahmealter (28,3 Jahre, bzw. 28,5 Jahre). Damit fällt die Erklärung dafür leicht, daß die kindlichen Manifestationen von Rhinitis allergica, rezidivierender Konjunktivitis und rezidivierender oder chronischer Bronchitis häufiger mit Pollinose sowie die von Rhinitis allergica außerdem häufiger mit Konjunktivitis korreliert waren als die entsprechenden Manifestationen, die erst im Erwachsenenalter erfolgten.

Wie die Neurodermitis, traten Pollinose und rezidivierende Konjunktivitis offensichtlich nicht nur im Gesamtmaterial von Atopikern häufig schon in der Kindheit auf, sondern fanden sich auch bei einzelnen Diagnosen häufiger mit kindlichen Manifestationen korreliert als mit späteren. Nicht so einfach zu interpretieren war dagegen die statistisch signifikant erhöhte Korrelation mit Nahrungsmittelallergie bei den kindlichen Urtikariafällen gegenüber den Urtikariafällen, die erst nach dem 14. Lebensjahr manifestierten.

Der Anteil kindlicher Manifestationen nahm nämlich bei der Nahrungsmittelallergie mit 24,2 % im Vergleich zu den übrigen untersuchten allergischen Krankheitsbildern lediglich eine Mittelstellung ein; und auch das durchschnittliche Aufnahmealter der Nahrungsmittelallergiker wich mit 30,8 Jahren nicht wesentlich von dem des Gesamtmaterials ab (31,47 Jahre). Außerdem könnte ein häufiges Auftreten von Nahrungsmittelallergie in der Kindheit von Atopikern nicht erklären, wieso ausgerechnet bei den Urtikaria kindliche Manifestationen statistisch signifikant häufiger als spätere Manifestationen mit Nahrungsmittelallergie korreliert sind. Dieser Befund wird vielmehr erst dann verständlich, wenn man folgendes bedenkt: Die Gesamtheit von Urtikariafällen ging etwa zu gleichen Teilen, nämlich zu jeweils einem Viertel, auf Nahrungsmittelallergie, Kontaktallergie und Arzneimittelallergie zurück (Siehe Abschnitt 2.4.3.1.). Nahrungsmittelallergie manifestierte sich jedoch mit 24,2 % der Fälle deutlich häufiger vor dem 14. Lebensjahr als Kontaktallergie (15,3 %) und Arzneimittelallergie (10,0 %), so daß die kindlichen Fälle von Urtikaria auch deutlich häufiger mit Nahrungsmittelallergie korreliert waren (41,3 %) als mit Kontakt- oder Medikamentenallergie (21,7 %, bzw. 15,2 %). Umgekehrt überwogen unter den erst später manifestierenden

Urtikariafällen offensichtlich Kontakt- und Medikamentenallergene gegenüber Nahrungsmittelallergenen.

Die Synopsis des durchschnittlichen Aufnahmealters von Erkrankungen mit statistisch signifikant vom Manifestationsalter abhängigen Morbiditätskorrelationen zeigt, daß die mit Neurodermitis, Pollinose oder rezidivierender Konjunktivitis assoziierten Fälle bei den jeweiligen Diagnosen ein deutlich niedrigeres Aufnahmealter aufwiesen als die von Neurodermitis, bzw. Pollinose oder Konjunktivitis, freien Fälle.

Hier wirkt sich das ausgeprägt niedrigere durchschnittliche Aufnahmealter der Patienten mit Neurodermitis, Pollinose oder rezidivierender Konjunktivitis im Vergleich zum Gesamtmaterial aus.

Dieser Effekt eines erniedrigten durchschnittlichen Aufnahmealters war dagegen bei der Korrelation von Urtikaria mit Nahrungsmittelallergie nicht nachweisbar, was nicht überrascht, da sich, wie gesagt, das durchschnittliche Aufnahmealter der Nahrungsmittelallergiker nicht wesentlich von dem des Gesamtmaterials unterschied.

2.4.3.5. Korrelation zwischen der kindlichen Morbidität der untersuchten Erkrankungen und der familiären Belastung durch allergische Krankheitsbilder

ERKRANKUNG VOR 14		FAMILIÄRE BELASTUNG						
		POLLI- NOSE	RHI- NITIS	ASTHMA	NEURO- DERM.	URTI- KARIA	NAHRUNGS- MITTELA.	KON- TAKTA.
POLLINOSE (n = 311)	n	117	16	37	10	-	3	13
	h, rel.	37,6%	5,1%	11,9%	3,2%		1,0%	4,2%
RHINITIS (n = 497)	n	126	39	53	11	4	7	15
	h, rel.	25,4%	7,8%	10,7%	2,2%	0,8%	1,4%	3,0%
KONJUNKTIVITIS (n = 235)	n	79	9	24	5	-	2	9
	h, rel.	33,6%	3,8%	10,2%	2,1%		0,9%	3,8%
ASTHMA (n = 307)	n	47	8	56	12	3	4	6
	h, rel.	15,3%	2,6%	18,2%	3,9%	1,0%	1,3%	2,0%
NEURODERMITIS* (n = 169)	n	35	10	26	15	1	4	7
	h, rel.	20,7%	5,9%	15,4%	8,9%	0,6%	2,4%	4,1%
URTIKARIA (n = 46)	n	8	4	6	1	2	2	4
	h, rel.	17,4%	8,7%	13,0%	2,2%	4,3%	4,3%	8,7%
QUINCKE-ÖDEM (n = 11)	n	2	-	2	-	-	1	1
	h, rel.	18,2%		18,2%			9,1%	9,1%
STOMATITIS (n = 5)	n	1	1	-	-	2	2	1
	h, rel.	20,0%	20,0%			40,0%	40,0%	20,0%
ZUNGENBRENNEN (n = 2)	n	-	1	1	-	-	-	-
	h, rel.		50,0%	50,0%				
NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE (n = 51)	n	8	3	8	2	3	3	3
	h, rel.	15,7%	5,9%	15,7%	3,9%	5,9%	5,9%	5,9%
KONTAKTALLERGIE (n = 39)	n	6	2	6	-	2	1	5
	h, rel.	15,4%	5,1%	15,4%		5,1%	2,6%	12,8%
ARZNEIMITTEL- ALLERGIE (n = 13)	n	-	2	2	1	-	-	-
	h, rel.		15,4%	15,4%	7,7%			
VAGOTONE MAGEN- DARM-STÖRUNG (n = 8)	n	2	-	1	-	-	-	-
	h, rel.	25,0%		12,5%				
INSEKTENSTICH- ALLERGIE (n = 6)	n	1	-	-	-	-	-	-
	h, rel.	16,7%						
MIGRÄNE (n = 6)	n	1	-	1	-	-	-	-
	h, rel.	16,7%		16,7%				
GESAMTGRUPPE (n = 2459)	n	367	123	262	46	20	22	38
	h, rel.	14,9%	5,0%	10,7%	1,9%	0,8%	0,9%	1,5%

* einschließlich Milchschorf als infantile Phase

Korrelation zwischen der kindlichen Morbidität der untersuchten Erkrankungen und der familiären Belastung durch allergische Krankheitsbilder (Fortsetzung)

ERKRANKUNG VOR 14		FAMILIÄRE BELASTUNG						
		POLLI- NOSE	RHI- NITIS	ASTHMA	NEURO- DERM.	URTI- KARIA	NAHRUNG MITTELA.	KON- TAKTA.
BRONCHITIS (n = 309)	n	49	11	52	11	2	4	5
	h, rel.	15,9%	3,6%	16,8%	3,6%	0,6%	1,3%	1,6%
TONSILLITIS (n = 315)	n	52	19	32	1	4	3	6
	h, rel.	16,5%	6,0%	10,2%	0,3%	1,3%	1,0%	1,9%
LYMPHKNOTEN- SCHWELLUNGEN (n = 247)	n	39	18	24	6	4	3	5
	h, rel.	15,8%	7,3%	9,7%	2,4%	1,6%	1,2%	2,0%
SINUSITIS (n = 49)	n	10	4	4	-	-	-	1
	h, rel.	20,4%	8,2%	8,2%	-	-	-	2,0%
POLYPOSIS (n = 33)	n	11	4	1	-	-	-	1
	h, rel.	33,3%	12,1%	3,0%	-	-	-	3,0%
GESAMTGRUPPE (n = 2459)	n	367	123	262	46	20	22	38
	h, rel.	14,9%	5,0%	10,7%	1,9%	0,8%	0,9%	1,5%

Synopsis der Erkrankungen mit statistisch signifikant sich auf das Manifestationsalter auswirkender familiärer Belastung durch allergische Krankheitsbilder

ERKRANKUNG	FAM. BELASTUNG	REL. FAM. BELASTUNG		PRÜF- MASS	IRRTUMS- WAHRSCH.
		VOR 14	AB 14		
POLLINOSE	NEURODERMITIS	3,2%	1,0%	4,26	$p < 0,05$
POLLINOSE	KONTAKTALLERGIE	4,2%	0,7%	11,32	$p < 0,001$
RHINITIS	POLLINOSE	25,4%	13,6%	37,20	$p < 0,001$
RHINITIS	KONTAKTALLERGIE	3,0%	1,3%	5,20	$p < 0,05$
KONJUNKTIVITIS	POLLINOSE	33,6%	24,7%	6,71	$p < 0,01$
KONJUNKTIVITIS	KONTAKTALLERGIE	3,8%	1,0%	4,96	$p < 0,05$
ASTHMA	POLLINOSE	15,3%	10,7%	4,05	$p < 0,05$
URTIKARIA	KONTAKTALLERGIE	8,7%	0,5%	9,74	$p < 0,01$
STOMATITIS	URTIKARIA	40,0%	0,0%	7,97	$p < 0,01$
STOMATITIS	NAHRUNGSMITTEL- ALLERGIE	40,0%	0,0%	7,97	$p < 0,01$
BRONCHITIS	POLLINOSE	15,9%	8,9%	10,47	$p < 0,01$
TONSILLITIS	POLLINOSE	16,5%	10,5%	7,00	$p < 0,01$
LYMPHKNOTEN- SCHWELLUNGEN	POLLINOSE	15,8%	9,1%	7,82	$p < 0,01$
SINUSITIS	POLLINOSE	20,4%	9,7%	4,21	$p < 0,05$
POLYPOSIS	POLLINOSE	33,3%	11,5%	7,77	$p < 0,01$

Synopsis des durchschnittlichen Aufnahmealters von Erkrankungen mit statistisch signifikant sich auf das Manifestationsalter auswirkender familiären Belastung durch allergische Krankheitsbilder

ERKRANKUNG	FAM. BELASTUNG	AUFNAHMEALTER	
		MIT DER GENANNTEN FAMILIÄREN BELASTUNG	OHNE DIE GENANNTEN FAMILIÄRE BELASTUNG
POLLINOSE	NEURODERMITIS	27,0	28,3
POLLINOSE	KONTAKTALLERGIE	17,1	28,5
RHINITIS	POLLINOSE	27,7	32,0
RHINITIS	KONTAKTALLERGIE	22,6	31,4
KONJUNKTIVITIS	POLLINOSE	26,2	29,4
KONJUNKTIVITIS	KONTAKTALLERGIE	18,1	28,7
ASTHMA	POLLINOSE	28,6	32,7
URTIKARIA	KONTAKTALLERGIE	26,6	33,0
STOMATITIS	URTIKARIA	7,0	32,0
STOMATITIS	NAHRUNGSMITTEL-ALLERGIE	19,5	31,4
BRONCHITIS	POLLINOSE	27,6	33,1
TONSILLITIS	POLLINOSE	27,2	31,8
LYMPHKNOTEN-SCHWELLUNGEN	POLLINOSE	26,8	31,8
SINUSITIS	POLLINOSE	29,6	35,5
POLYPOSIS	POLLINOSE	25,1	35,2

Daß bei Pollinose, allergischer Rhinitis, Neurodermitis und Kontaktallergie im Sinne unserer Definition die spezifische familiäre Belastung der vor dem 14. Lebensjahr manifestierenden Patienten statistisch signifikant größer war als die der später manifestierenden, wurde bereits in Abschnitt 2.4.2.2. dargestellt.

Die familiäre Belastung mit Pollinose, Neurodermitis und Kontaktallergie hatte jedoch nicht nur bei den an der jeweils familiär belastenden Diagnose erkrankten Patienten einen Einfluß auf das Manifestationsalter, sondern wirkte sich auch bei anderen Diagnosen entsprechend aus.

So waren nicht nur die frühmanifestierenden Neurodermitiker, sondern auch die frühmanifestierenden Pollinotiker statistisch signifikant häufiger familiär mit Neurodermitis belastet als die jeweils später manifestieren-

den Fälle.

Die familiäre Pollinosebelastung fand sich nicht nur bei von dem 14. Lebensjahr manifestierenden Pollinotikern statistisch signifikant häufiger als bei später manifestierenden. Das gleiche Phänomen war vielmehr auch bei den Patienten mit rezidivierender Konjunktivitis, Rhinitis allergica und Asthma bronchiale, bei denen mit rezidivierenden oder chronischen Bildern von Bronchitis, Sinusitis, Tonsillitis und Lymphknotenschwellungen sowie bei denen mit Polyposis nasi festzustellen.

Demnach wirkte sich die familiäre Pollinosebelastung bei allen drei respirationsatopischen Primärdiagnosen, Pollinose, Rhinitis allergica und Asthma bronchiale, statistisch signifikant auf das Manifestationsalter aus; und auch zur lymphatischen Diathese stand die familiäre Pollinosebelastung in enger Beziehung.

Die Kontaktallergie im Sinne unserer Definition, die sich ja nicht auf das Kontaktekzem beschränkte, sondern über den Modus der Antigenezufuhr bestimmt war, trat als familiäre Belastung nicht nur bei den frühmanifestierenden Fällen mit Kontaktallergie, sondern auch bei den frühmanifestierenden Fällen mit Pollinose, allergischer Rhinitis und rezidivierender Konjunktivitis statistisch signifikant häufiger auf als bei den jeweils spätmanifestierenden.

Dabei war die Beziehung der familiären Belastung mit Kontaktallergie zu frühem Manifestationsalter der Pollinose deutlich ausgeprägter als die zu frühem Manifestationsalter von allergischer Rhinitis und von rezidivierender Konjunktivitis, was vermuten läßt, daß der Zusammenhang mit diesen beiden Kardinalsymptomen der Pollinose über die Beziehung zur Pollinose vermittelt war.

Auch bei der Urtikaria fand sich die familiäre Belastung mit Kontaktallergie bei frühmanifestierenden Fällen statistisch signifikant häufiger als bei spätmanifestierenden, so daß auch bei diesem Krankheitsbild, das häufig auf eine Kontaktallergie zurückging, ein Einfluß der familiären Belastung mit Kontaktallergie auf das Manifestationsalter nachweisbar war. In Abschnitt 2.4.2.2. wurde dargelegt, daß auch bei Nahrungsmittelallergie und Urtikaria, wie bei Pollinose, allergischer Rhinitis, Neurodermitis und Kontaktallergie, wahrscheinlich eine Abhängigkeit des Manifestationsalters von der spezifischen familiären Belastung vorliegt, wenngleich bei diesen beiden Erkrankungen für den bezeichneten Zusammenhang wegen zu geringer Zahl familiär spezifisch belasteter Fälle keine statistische

Signifikanz erreicht wurde.

Sowohl die familiäre Belastung mit Nahrungsmittelallergie als auch die mit Urtikaria fand sich statistisch signifikant häufiger bei vor dem 14. Lebensjahr manifestierenden Patienten mit rezidivierender Stomatitis als bei später manifestierenden.

Damit konnte der Einfluß der familiären Belastung mit Nahrungsmittelallergie, bzw. Urtikaria, auf das Manifestationsalter zumindest bei der Patientengruppe mit rezidivierender Stomatitis statistisch belegt werden. Schließlich ist noch besonders darauf hinzuweisen, daß bei Asthma bronchiale und den damit häufig korrelierten rezidivierenden oder chronischen Bronchitis früh- und spätmanifestierende Fälle nahezu gleiche spezifische familiäre Belastungsraten aufwiesen, wie in Abschnitt 2.4.2.2. gezeigt, und daß auch bei anderen Erkrankungen die familiäre Asthmabelastung keinen Einfluß auf das Manifestationsalter ausübte.

Hinsichtlich dieses Einflusses auf das Manifestationsalter unterschied sich die familiäre Belastung mit Asthma bronchiale also von der familiären Belastung mit den übrigen Atopieformen.

Die Gegenüberstellung des durchschnittlichen Aufnahmealters von familiär belasteten Fällen und von Fällen ohne familiäre Belastung zeigt für sämtliche Erkrankungen mit statistisch signifikant sich auf das Manifestationsalter auswirkender familiärer Belastung durch allergische Krankheitsbilder ein deutlich niedrigeres Aufnahmealter der familiär belasteten Patienten.

Damit wird der von uns festgestellte Einfluß der familiären Belastung auf das Manifestationsalter bei diesen Erkrankungen gestützt.

2.4.4. Darstellungen zum Einfluß des Geburtsmonats

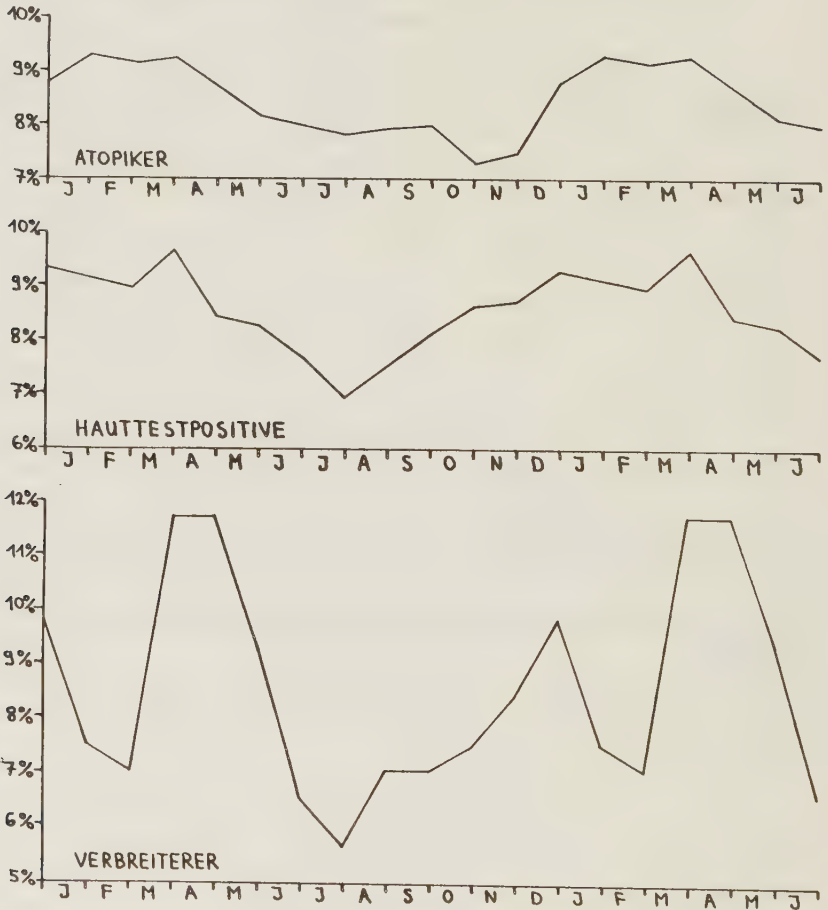
2.4.4.1. Einfluß des Geburtsmonats auf das allgemeine Atopierisiko (incl. Betrachtung der Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums)

GEBURTSMONAT	ATOPIKER		HAUTTESTPOSITIVE		VERBREITERER	
	n	h	n	h	n	h
JAN	227	9,3%	131	10,1%	10	9,4%
FEB	227	9,3%	106	8,2%	6	5,7%
MÄRZ	224	9,1%	132	10,2%	9	8,5%
APR	231	9,4%	118	9,1%	16	15,1%
MAI	197	8,0%	101	7,8%	9	8,5%
JUN	203	8,3%	114	8,8%	11	10,4%
JUL	188	7,7%	87	6,7%	3	2,8%
AUG	196	8,0%	93	7,2%	9	8,5%
SEP	193	7,9%	102	7,9%	6	5,7%
OKT	200	8,1%	109	8,4%	9	8,5%
NOV	160	6,5%	89	6,9%	7	6,6%
DEZ	208	8,5%	112	8,7%	11	10,4%
GESAMTGRUPPE	2454	100%	1294	100%	106	100%

Histogramm der Atopiehäufigkeiten pro Geburtsmonat für die Gesamtheit von Atopikern



Diagramme der Atopiehäufigkeiten pro Geburtsmonat für die Gesamtheit von Atopikern sowie für die Teilgruppen mit positivem Hauttest, bzw. mit Verbreiterung des Antigenspektrums



Eine allergische Diathese muß nicht unbedingt angeboren sein, sondern kann durch Sensibilisierung in frühkindlicher Zeit während der Periode der Reifung des Immunsystems, d.h. postpartal in einer vulnerablen Phase, im Sinne eines erhöhten Erkrankungsrisikos für Allergien erworben werden, das dann langfristig wirksam ist. Auf die zu diesem Thema vorliegende Literatur wurde in Abschnitt 1.3.2.4. eingegangen.

Erfolgt diese postpartale, langfristig wirksame Sensibilisierung durch jahreszyklussynchrone Einflüsse, so müßte eine Abhängigkeit des Risikos für entsprechende allergische Krankheitsbilder vom Geburtsmonat nachweisbar sein. Jedoch beschäftigten sich bisher nur wenige Autoren, von allem die Arbeitsgruppe aus Helsinki um BJÖRKSTEN und SUONIEMI, mit diesem Zusammenhang.

Wir stellten eine solche Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom Geburtsmonat sowohl an unserem Gesamtmaterial von Atopikern als auch bei einzelnen allergischen Erkrankungen fest.

Die Verteilung der Geburtsmonate unter der Gesamtheit unserer Patienten, die in der Regel wegen Respirationsatopien zur Indikationsstellung einer Hyposensibilisierungstherapie an die Sondersprechstunde „Allergie“ der Medizinischen Poliklinik am Klinikum Steglitz überwiesen worden waren, zeigte höchste Häufigkeitswerte für die vier Geburtsmonate Januar - April (9,1 % - 9,4 %).

Der Dezember wies als „Übergangsmonat“ mit einer relativen Häufigkeit von 8,5 % einen leicht erhöhten Wert auf; und für die übrigen Monate lag die relative Häufigkeit am niedrigsten (6,5 % - 8,3 %).

Auf die einzelnen Geburtsmonate Januar - April entfielen im Durchschnitt 227,3 Atopiefälle gegenüber durchschnittlich 193,1 Atopiefällen für die einzelnen Geburtsmonate Mai - Dezember.

Damit ließ sich für die im ersten Tertial (Januar - April) Geborenen gegenüber den in den übrigen Monaten Geborenen ein um 17,7 % erhöhtes Risiko berechnen, an einer Respirationsatopie zu erkranken.

Das Histogramm der relativen Häufigkeit von Atopikern pro Geburtsmonat macht diese Häufung von im ersten Tertial Geborenen anschaulich.

Bei den Patienten mit positiven Hauttestungen ergab sich ein ähnlichen Befund wie für das Gesamtmaterial von Atopikern.

Auch unter den Hauttestpositiven waren die Geburtsmonate Januar - April mit durchschnittlich 121,8 Atopiefällen/Monat gegenüber den übrigen Geburtsmonaten mit durchschnittlich 100,9 Fällen/Monat bevorzugt.

Damit ließ sich für die im ersten Tertial geborenen Hauttestpositiven gegenüber den in den übrigen Monaten geborenen Hauttestpositiven ein um 21,7 % erhöhtes Risiko berechnen, eine Atopie zu entwickeln.

Dieser Wert deckt sich mit dem von BJÖRKSTEN UND SUONIEMI (1981) berechneten Anteil der 0 - 19jährigen hauttestpositiven Gras- oder Beifußpollenallergiker, der durch Ausschaltung des frühkindlichen Pollenkontaktes von

späteren Überempfindlichkeit bewahrt worden wäre (20 %).

Für die Teilgruppe mit Verbreiterung des Antigenspektrums war die Verteilung der Geburtsmonate wegen nur geringer Fallzahl sehr sprunghaft und daher kaum interpretierbar. Auffällig war jedoch die extrem erhöhte Häufigkeit von Aprilgeborenen unter den Verbreitern, die mit 15,1 % deutlich über den relativen Häufigkeit der übrigen Monate lag (2,8 % - 70,4 %). Als Erklärung für diesen Befund ist auf die hohe Morbiditätsrate von Pollinose unter den Verbreitern hinzuweisen (91,5 %) sowie auf die im nächsten Abschnitt zu besprechende Bevorzugung der Geburtsmonate März - April bei dieser Erkrankung.

Die dargestellten Diagramme der relativen Häufigkeit von Atopikern pro Geburtsmonat zeigen einen angeglichenen Verlauf durch Verlinkung der arithmetischen Mittelwerte aufeinander folgenden Monate und ermöglichen durch gleichen Maßstab in allen Kurven einen Vergleich der Geburtsmonatsverteilung verschiedener Patientengruppen.

Dabei zeigt sich für die Kurve der Geburtsmonatsverteilung bei den hauttestpositiven Patienten ein deutlich wechselhafteren Verlauf als für die entsprechende Kurve des Gesamtmaterials, was in Anbetracht der geringeren Fallzahl von Hauttestpositiven nicht überraschen kann.

Noch wechselhafter verlief die Kurve der Geburtsmonatsverteilung von Patienten mit Verbreiterung des Antigenspektrums. Jedoch bringt diese Kurve die Häufung von Aprilgeborenen unter den Verbreitern deutlich zum Ausdruck.

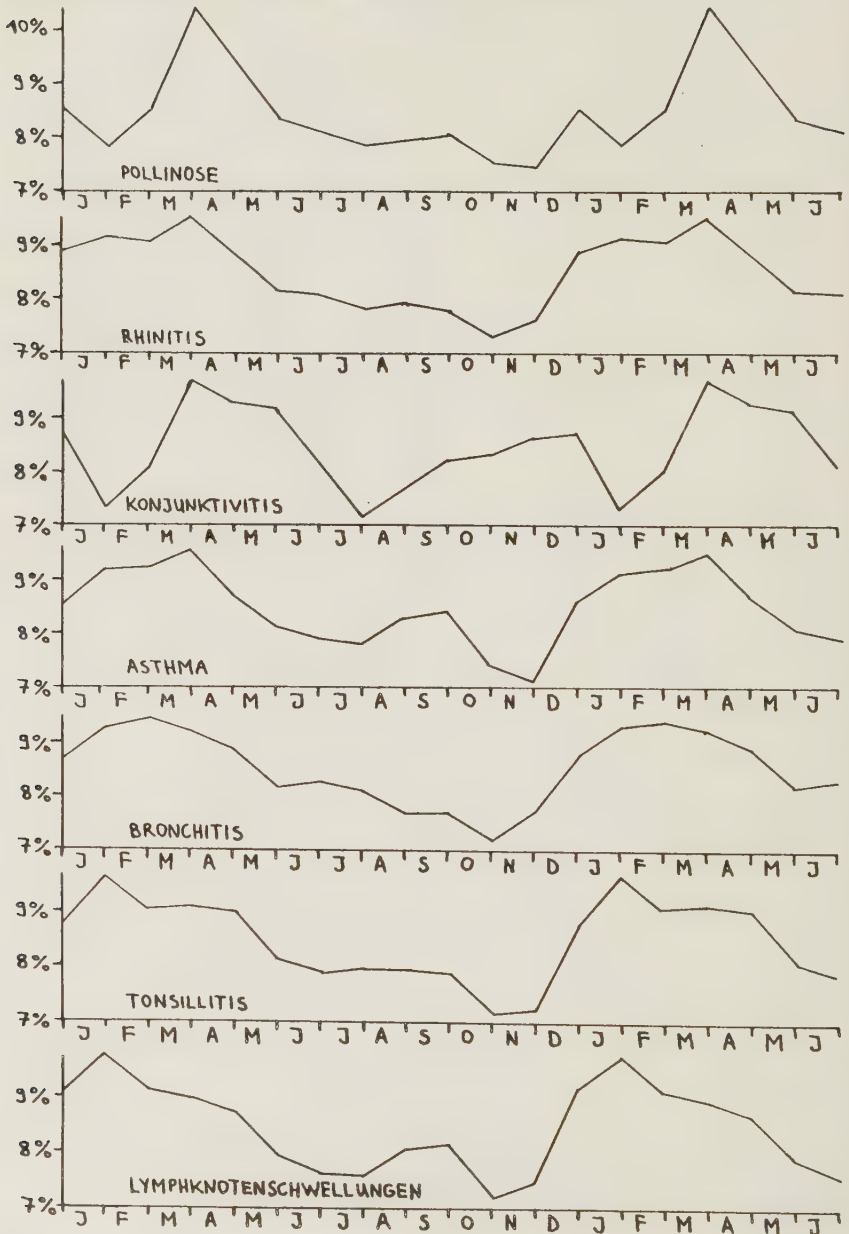
Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß wir uns durch Betrachtung der Durchschnittswerte der monatlichen Geburten in West-Berlin aus den Jahren 1970 - 1977 vergewissern konnten, daß eine Bevorzugung bestimmten Geburtsmonate für die Gesamtbevölkerung nicht vorliegt und daß die von uns festgestellten Prädispositionen einzelner Geburtsmonate demnach für unser Material charakteristisch sind.

2.4.4.2. Einfluß des Geburtsmonats auf das Erkrankungsrisiko bei einzelnen atopischen Erkrankungen

GEBURTS- MONAT	POLLINOSE		RHINITIS		KONJUNK- TIVITIS		ASTHMA	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
JAN	77	8,7%	193	9,4%	58	8,1%	105	9,3%
FEB	62	7,0%	183	8,9%	46	6,5%	102	9,0%
MÄRZ	89	10,0%	189	9,2%	67	9,4%	107	9,4%
APR	96	10,8%	201	9,8%	71	10,0%	109	9,6%
MAI	70	7,9%	160	7,8%	61	8,6%	89	7,8%
JUN	78	8,8%	175	8,5%	69	9,7%	95	8,4%
JUL	66	7,4%	158	7,7%	46	6,5%	84	7,4%
AUG	74	8,3%	165	8,0%	55	7,7%	91	8,0%
SEP	68	7,6%	160	7,8%	55	7,7%	96	8,5%
OKT	76	8,5%	161	7,8%	62	8,7%	94	8,3%
NOV	59	6,6%	139	6,8%	56	7,9%	74	6,5%
DEZ	74	8,3%	172	8,4%	66	9,3%	88	7,8%
GESAMT- GRUPPE	889	100%	2056	100%	712	100%	1134	100%

GEBURTS- MONAT	BRONCHITIS		TONSILLITIS		LYMPHKNOTEN- SCHWELLUNGEN	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
JAN	102	8,9%	108	9,6%	93	9,8%
FEB	110	9,6%	109	9,7%	93	9,8%
MÄRZ	104	9,1%	94	8,4%	81	8,5%
APR	107	9,3%	110	9,8%	90	9,5%
MAI	96	8,4%	93	8,3%	76	8,0%
JUN	90	7,9%	88	7,9%	75	7,9%
JUL	98	8,6%	89	7,9%	70	7,4%
AUG	87	7,6%	90	8,0%	74	7,8%
SEP	88	7,7%	89	7,9%	80	8,4%
OKT	87	7,6%	89	7,9%	75	7,9%
NOV	78	6,8%	72	6,4%	62	6,5%
DEZ	98	8,6%	90	8,0%	81	8,5%
GESAMT- GRUPPE	1145	100%	1121	100%	950	100%

Diagramme der Erkrankungshäufigkeiten pro Geburtsmonat



Eine Abhängigkeit vom Geburtsmonat ließ sich nicht nur für die allgemeine Atopieinzidenz nachweisen, wie im vorausgehenden Abschnitt gezeigt, sondern auch für das Erkrankungsrisiko bei einzelnen Krankheitsbildern.

So fanden sich bei der Verteilung der Geburtsmonate unter den Pollinotikern die Monate März und April mit einer relativen Häufigkeit von 10,0 %, bzw. 10,8 %, deutlich häufiger als die übrigen Monate (6,6 % - 8,8 %). Auf die einzelnen Geburtsmonate März/April entfielen im Durchschnitt 92,5 Pollinosefälle gegenüber durchschnittlich 70,4 Pollinosefällen für die einzelnen Geburtsmonate Mai - Februar.

Damit ließ sich für die im März und April Geborenen gegenüber den in den übrigen Monaten Geborenen ein um 31,4 % erhöhtes Risiko berechnen, an Pollinose zu erkranken.

In diesem Zusammenhang ist zu bedenken, daß im deutschsprachigen Raum die weitaus meisten Pollinosefälle, nach OHNSORGE (1978) etwa 98 %, auf Gräserpollen (Poaceae) zurückzuführen sind. Nach HORAK UND JÄGER (1979) ist die Gräserallergie in etwa 95 % der Schlüssel zur Pollinose; und über 50 % der Pollinotiker sind nach HORAK UND JÄGER ausschließlich gegen Gräserpollen empfindlich.

In den bei Pollinose bevorzugten Geburtsmonaten März und April finden sich jedoch noch gar keine Gräserpollen in der Luft. Diese treten vielmehr erst ab Mai bis zum August auf mit einem Maximum im Juni, wie die Pollenflugkalender für Poaceae von ERDMANN (1978), HORAK UND JÄGER (1979) sowie STIX (1981) zeigen.

Diesem Jahresgang der Gräserpollen entsprechend, haben die Pollinotiker ihre heftigsten Beschwerden nach ERDMANN (1978) in den Monaten Mai und Juni, nach KLEY UND HERRMANN (1978) von Mai bis Juli. HORAK UND JÄGER gehen als Hauptbeschwerdezeit bei Gräserpollenallergie Ende Mai und erste Junihälfte an.

Da jedoch die Pollinotiker, wie gesagt, bevorzugt in den Monaten März und April geboren waren, in denen der Gräserpollenflug im deutschsprachigen Raum noch gar nicht einsetzt, muß gefolgert werden, daß nicht die Periode unmittelbar nach der Geburt die vulnerable Phase darstellt, die mit der höchsten Empfindlichkeit gegen aktuelle Sensibilisierungen belastet ist und in der ein erhöhtes Risiko für spätere Pollinosemanifestation erworben wird. Vielmehr scheinen von allem die Kinder mit erhöhtem Pollinose-Risiko belastet zu sein, die um die Wende zum dritten Lebensmonat eine Pollenexposition erfahren.

In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß die Immunglobuline der IgG-Klasse, die als einzige diaplazentar übertragen werden können, eine Halbwertszeit von 23 - 30 Tagen aufweisen (JÄGER 1976), was bei der Zeitverschiebung zwischen Geburtsmonatsverteilung der Pollinotiker und Jahresgang der sensibilisierenden Pollen eine Rolle spielen könnte. Auf diese Zeitverschiebung, die darauf schließen läßt, daß die vulnerable Phase für langfristig wirksame Sensibilisierungen nicht unmittelbar postpartal liegt, sondern erst um die Wende zum dritten Lebensmonat, verwies erstmals und unseres Wissens bisher allein KEMP (1979) in seiner Untersuchung von 86 australischen Pollinosekindern.

Auch der Vergleich der von BJÖRKSTEN UND SUONIEMI (1981) vorgelegten Geburtsmonatsverteilungen von finnischen Birken-, Gras- und Beifußpollenallergikern mit den Jahresgängen der entsprechenden Pollen in Finnland bestätigt unserer Ansicht nach das von KEMP (1979) erstmals diskutierte Phänomen.

Weitere Untersuchungen zu diesem Zusammenhang, insbesondere zur genauen Terminierung der vulnerablen Phase, wären zweifellos wünschenswert, zumal nicht nur theoretische, sondern auch praktische Konsequenzen in Form einer Ausschaltung des frühkindlichen Allergenkontaktes gezogen werden könnten.

Bei der rezidivierenden Konjunktivitis, die in 85,4 % der Fälle auf Pollinose zurückging und umgekehrt in 68,4 % der Pollinosefälle als deren Kardinalsymptom auftrat, ergab sich in unserer Untersuchung erwartungsgemäß ein ähnlicher Befund wie bei Pollinose.

Auch unter den Patienten mit rezidivierender Konjunktivitis waren die Geburtsmonate März und April mit durchschnittlich 69 Fällen/Monat gegenüber den übrigen Geburtsmonaten mit durchschnittlich 57,4 Fällen/Monat bevorzugt, so daß sich für die im März und April Geborenen gegenüber den in den übrigen Monaten Geborenen ein um 20,2 % erhöhtes Risiko errechnen ließ, an rezidivierender Konjunktivitis zu erkranken.

Anders als bei Pollinose und rezidivierender Konjunktivitis sah die Verteilung der Geburtsmonate bei den Erkrankungen aus, deren Entwicklung stärker im Rahmen der lymphatischen Diathese zu sehen ist und bei deren Pathogenese möglicherweise Virusinfekte als Schrittmacher eine Rolle spielen.

So wiesen bei der Geburtsmonatsverteilung der Patienten mit allergischer Rhinitis nicht nur die Monate März und April, sondern alle vier Monate

des ersten Tertials (Januar - April) mit einer relativen Häufigkeit von 8,9 % - 9,8 % deutlich höhere Werte auf als die übrigen Monate (6,8 % - 8,5 %). Die Fallzahl von allergischer Rhinitis pro Geburtsmonat lag für die Monate Januar - April mit durchschnittlich 191,5 Fällen klar über den für die übrigen Monate mit durchschnittlich 161,3 Fällen.

Das Risiko, später eine allergische Rhinitis zu entwickeln, war für die im ersten Terial Geborenen gegenüber den in anderen Monaten Geborenen um 18,8 % erhöht. Damit war der Einfluß des Geburtsmonats auf das Erkrankungsrisiko bei Rhinitis allergica nicht so groß wie bei Pollinose, jedoch immerhin noch offensichtlich.

Ähnlich wie bei Rhinitis allergica lagen die Verhältnisse bei Asthma bronchiale und den chronischen oder rezidivierenden Bildern von Bronchitis, Tonsillitis und Lymphknotenschwellungen.

Beim Asthma bronchiale fanden sich für die Geburtsmonate Januar - April deutlich höhere Werte der relativen Häufigkeit (9,0 % - 9,6 %) als für die übrigen Monate (6,5 % - 8,5 %).

Auf die einzelnen Geburtsmonate des ersten Tertials entfielen im Durchschnitt 105,8 Asthmafälle gegenüber durchschnittlich 88,9 Asthmafällen für die einzelnen Geburtsmonate Mai - Dezember.

Die Risikoerhöhung für späteres Bronchialasthma von im ersten Terial Geborenen gegenüber in anderen Monaten Geborenen betrug 19,0 % und lag damit in der gleichen Größenordnung wie die entsprechende Risikoerhöhung für spätere Rhinitis allergica (18,8 %).

Durchschnittlich wesentlich mehr Fälle/Monat für die Geburtsmonate des ersten Tertials als für die übrigen Geburtsmonate fanden sich auch bei rezidivierender oder chronischer Bronchitis (105,8 : 90,3), rezidivierender oder chronischer Tonsillitis (105,3 : 87,5) sowie rezidivierenden oder chronischen Lymphknotenschwellungen (89,3 : 74,1).

Die Risikoerhöhung bei Geburt im ersten Terial gegenüber Geburt in einem anderen Monat lag für Bronchitis bei 17,2 %, für Tonsillitis bei 20,3 % und für Lymphknotenschwellungen bei 20,4 %. Damit ergaben sich ähnliche Werte wie für die entsprechenden Risikoerhöhungen bei Rhinitis allergica (18,8 %) und Asthma bronchiale (19,0 %).

Daß die bei den eben genannten Erkrankungen bevorzugten Geburtsmonate Januar - April auch unter der Gesamtheit von Atopikern, bzw. Hauttestpositiven, mit dem höchsten Erkrankungsrisiko belastet waren, wurde bereits im vorausgehenden Abschnitt dargestellt.

Als hypothetische Erklärung für das langfristig erhöhte Risiko von im Januar - April Geborenen, die oben erwähnten Krankheitsbilder zu entwickeln, nehmen wir postpartale Infektionen des Respirationstraktes an, insbesondere solche, die durch Viren bedingt sind.

Die Schrittmacherfunktion von Virusinfekten ist für die Entwicklung von Bronchialasthma gut belegt, worauf in der Einleitung mehrfach eingegangen wurde, und dürfte auch bei den Erkrankungen der lymphatischen Diathese eine wichtige Rolle spielen.

Daß insbesondere auch die akute Bronchiolitis der frühen Kindheit, die am häufigsten bereits während des ersten Lebenshalbjahres auftritt, das Risiko für die Entwicklung von späteren allergisch-bronchitischen Beschwerden und eines echten Bronchialasthmas wesentlich erhöht, wurde wiederholt nachgewiesen (WITTIG UND GLASER 1959, EISEN UND BACAL 1963, HYDE UND SAED 1966, SIMON UND JORDAN 1967, ZWEIMAN ET AL. 1971, ROONEY UND WILLIAMS 1971). Von WITTIG UND GLASER (1959) wurde zudem belegt, daß die akute Bronchiolitis auch das Risiko von späterer allergischer Rhinitis erhöht.

Andererseits ist bekannt, daß als Ursache für akute Infekte des Respirationstraktes während der ersten Lebensmonate, vor allem für akute Bronchiolitis und Pneumonie der Säuglinge, Viren im Vordergrund stehen. Wie in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen, wird dabei der weitaus größte Teil der Fälle von akuter Bronchiolitis und Pneumonie der Säuglinge durch das 1956 von MORRIS, BLOUNT UND SAVAGE entdeckte RS-Virus (respiratory syncytial virus) verursacht (CHANOCK ET AL. 1957, 1961, 1962, 1964, 1968, DEEM ET AL. 1960, LEWIS ET AL. 1961, FORBES ET AL. 1961, FREEMAN UND TODD 1962, SIMON UND JORDAN 1967, NELIGAN ET AL. 1970, AHERNE ET AL. 1970).

Andere Viren, wie Parainfluenza-Viren (Typ 1 - 4), Influenza-Viren (Typ A und B), Adenoviren und Rhinoviren, sowie *Mycoplasma pneumoniae* treten nach diesen Autoren in den ersten Lebensmonaten als Ursache von akuten Atemwegsinfekten gegenüber dem RS-Virus in den Hintergrund.

Abgesehen vom Parainfluenza-Virus, Typ 3, befallen sie bevorzugt Kinder jenseits des ersten Lebensjahres, während das RS-Virus, wie das Parainfluenza-Virus, Typ 3, bevorzugt Säuglinge in den ersten Lebensmonaten befallt.

ROONEY UND WILLIAMS (1971) nahmen eine Nachuntersuchung von Kindern vor, die in frühkindlicher Zeit, meist im ersten Lebenshalbjahr, auf Grund einer RS-Virusinfektion an akuter Bronchiolitis erkrankt waren, und fanden

den größten Teil dieser Kinder an bronchitischen Beschwerden oder echtem Asthma bronchiale leidend, wobei auch Beziehungen zu anderen allergischen Manifestationen, wie Rhinitis allergica, sowie solche zur familiären Asthmabelastung nachweisbar waren. Damit konnte speziell für die Kinder mit RS-Virus-bedingter Säuglingsbronchiolitis das hohe Risiko für eine spätere Entwicklung von allergisch-bronchitischen Beschwerden und echtem Bronchialasthma belegt werden.

Weiterhin ist die Abhängigkeit respiratorischer Infekte vom Jahresgang bekannt, insbesondere auch die von akuter Bronchiolitis im Säuglingsalter, deren häufigster Erreger das RS-Virus ist. So wurde in mehreren Untersuchungen (BEEM ET AL. 1960, LEWIS ET AL. 1961, FORBES ET AL. 1961, CHANOCK ET AL. 1962, CHANOCK UND PARROTT 1964) nachgewiesen, daß sich das epidemische Auftreten von RS-Virusinfekten und parallel dazu von RS-Virus-bedingter Bronchiolitis der Säuglinge auf die kalte Jahreszeit beschränkt. In unseren Breiten treten RS-Virus-Epidemien bevorzugt in den Monaten Dezember - April auf mit einem Maximum im Januar - März (BEEM ET AL., CHANOCK ET AL., CHANOCK UND PARROTT), während in Australien entsprechend der Verschiebung der Jahreszeiten auch das Auftreten von RS-Virus-Epidemien gegenüber unseren Breiten um ein halbes Jahr verschoben ist (LEWIS ET AL., FORBES ET AL.).

Damit ist eine Koinzidenz zwischen den Monaten zu konstatieren, in denen RS-Virus-Epidemien und dadurch bedingte Atemwegsinfekte, vor allem akute Bronchiolitis und Pneumonie der Säuglinge, bevorzugt auftreten, und den Geburtsmonaten, für die sich nach unserer Untersuchung ein erhöhtes Risiko von Rhinitis allergica, Bronchialasthma, rezidivierender oder chronischer Bronchitis, Tonsillitis und Lymphknotenschwellungen ergab.

Wir sehen daher für diese Prädisposition der Geburtsmonate Januar - April, die sich auch unter der Gesamtheit von Atopikern, bzw. Hauttestpositiven, fand, Virusinfekte in den ersten Lebensmonaten als wahrscheinliche Ursache an, wobei den frühkindlichen Atemwegsinfektionen durch RS-Viren unserer Ansicht nach eine besondere Bedeutung zukommt.

Von der Arbeitsgruppe um CHANOCK wurde nämlich wiederholt betont, daß von den Erregern der akuten Bronchiolitis im Säuglingsalter nur der häufigste Vertreter, nämlich das RS-Virus, alljährlich für saisonale Epidemien verantwortlich ist, während Influenza-Viren (Typ A und B) nur alle 2 - 4 Jahre, meist im Winter, Epidemien verursachen und Epidemien durch Parainfluenza-Viren zu jeder Jahreszeit auftreten können.

Gerade das RS-Virus als häufigster Erreger von Atemwegsinfekten des ersten Lebenshalbjahres ist aber, wie gesagt, in seinem epidemischen Auftreten auf die Monate beschränkt, die wir als Geburtsmonate bei Rhinitis allergica, Asthma bronchiale, rezidivierender oder chronischer Bronchitis, Tonsillitis und Lymphknotenschwellungen sowie unter der Gesamtheit von Atopikern gehäuft fanden.

Von diesem Zusammenhang leiten wir die besondere Bedeutung des RS-Virus bei den postpartalen Infektionen des Respirationstraktes ab, die wir als hypothetische Erklärung für das langfristig erhöhte Risiko von im Januar - April Geborenen ansehen, die bezeichneten Krankheitsbilder zu entwickeln.

Schließlich ist bei der Diskussion des erhöhten Erkrankungsrisikos von im ersten Tertial Geborenen darauf hinzuweisen, daß auch der saisonale Einfluß der Luftverschmutzung als unspezifischer Reiz bei den als prädisponierend angenommenen frühkindlichen Affektionen des Respirationstraktes eine Rolle spielen könnte.

Daß erhöhte Schadstoffbelastungen der Luft, insbesondere erhöhte Konzentrationen von Schwefeldioxyd und Stickoxyd, mit einer erhöhten Inzidenz von kindlichen Atemwegserkrankungen einhergehen, wurde wiederholt nachgewiesen (TOYAMA UND TOMONO 1961, ANDERSON UND LARSEN 1966, DOUGLAS UND WALLER 1966, LUNN ET AL. 1967, FERRIS 1970, CHIARAMONTE ET AL. 1970, JECH UND KASPAR 1974, HOLM UND STOCKHOLM 1974). Ein Report der American Academy of Pediatrics (1970) wies auf diesen Zusammenhang nachdrücklich hin.

Zudem konnte die Beziehung zwischen der Inzidenz kindlicher Atemwegserkrankungen und dem Grad der Luftverschmutzung in Form einer Parallelität der Kurven im Jahresverlauf belegt werden, wobei beide Größen die kalten Monate bevorzugten mit einem Maximum in den Monaten Dezember - März (JAKLIN ET AL. 1971, EMMERICH ET AL. 1972, ZAPLETAL ET AL. 1973, WEMMER ET AL. 1976).

Wie für RS-Virus-Epidemien und dadurch bedingte Atemwegsinfekte der frühen Säuglingszeit, ist also auch für das Auftreten von maximalen Schadstoffbelastungen der Luft und dadurch bedingte kindliche Atemwegserkrankungen eine zeitliche Koinzidenz mit den Monaten zu konstatieren, die wir als Geburtsmonate bei Rhinitis allergica, Asthma bronchiale, rezidivierender oder chronischer Bronchitis, Tonsillitis und Lymphknotenschwellungen sowie unter der Gesamtheit von Atopikern gehäuft fanden.

Zur Erklärung des langfristig erhöhten Erkrankungsrisikos von im ersten Tertial Geborenen für die bezeichneten Krankheitsbilder ist somit neben dem diskutierten Einfluß von postpartalen Virusinfekten als weiteren möglichen Faktor der saisonale Einfluß der Luftverschmutzung in Erwägung zu ziehen. Saisonal erhöhte Schadstoffbelastungen der Luft könnten nämlich als unspezifische Reize zur Entstehung von Atemwegserkrankungen der frühen Säuglingszeit beitragen, die dann langfristig für die bezeichneten Krankheitsbilder prädisponierend wirken.

Bei allen bisher nicht erwähnten Diagnosen, die von uns untersucht wurden, ließ sich keine Prädisposition bestimmter Geburtsmonate nachweisen. Die dargestellten Diagramme der Erkrankungshäufigkeiten pro Geburtsmonat zeigen, wie die Diagramme des vorausgehenden Abschnitts, einen ausgeglichenen Verlauf durch Verbindung der arithmetischen Mittelwerte aufeinander folgender Monate und ermöglichen durch gleichen Maßstab in allen Kurven einen Vergleich der Geburtsmonatsverteilung bei verschiedenen Krankheitsbildern.

Anders als BJÖRKSTEN UND SUONIEMI (1976), in deren Untersuchung die Prädisposition bestimmter Geburtsmonate bei männlichen Pollinotikern auffälliger war als bei weiblichen, und anders als PEARSON ET AL. (1977), die diese Prädisposition bei weiblichen Inhalationsatopikern relativ häufiger fanden als bei männlichen, sahen wir die von uns bei den einzelnen Erkrankungen festgestellte Prädisposition bestimmter Geburtsmonate für beide Geschlechter etwa gleich stark ausgeprägt.

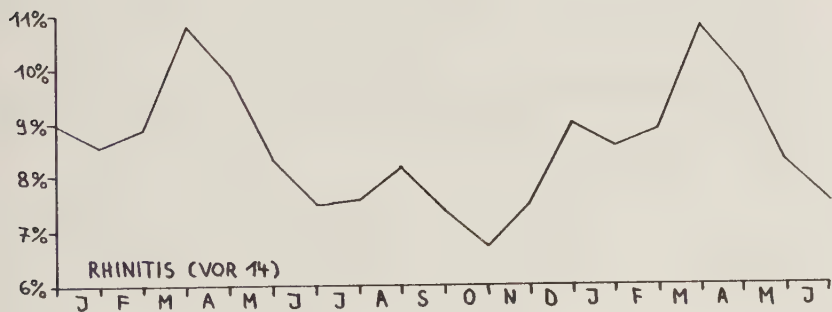
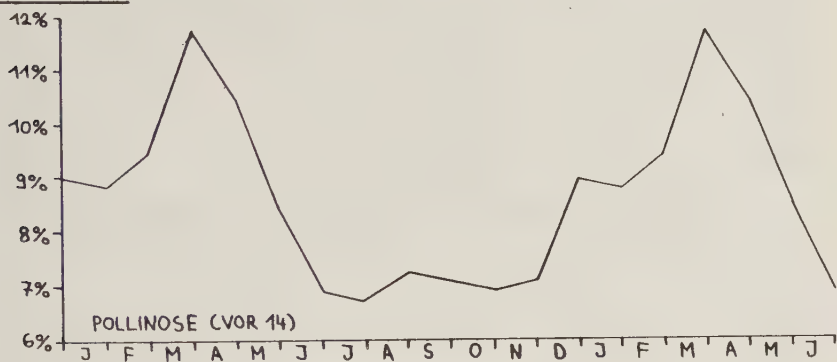
Die Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom Geburtsmonat wies damit in unserer Untersuchung keine Beziehung zur Geschlechtszugehörigkeit auf.

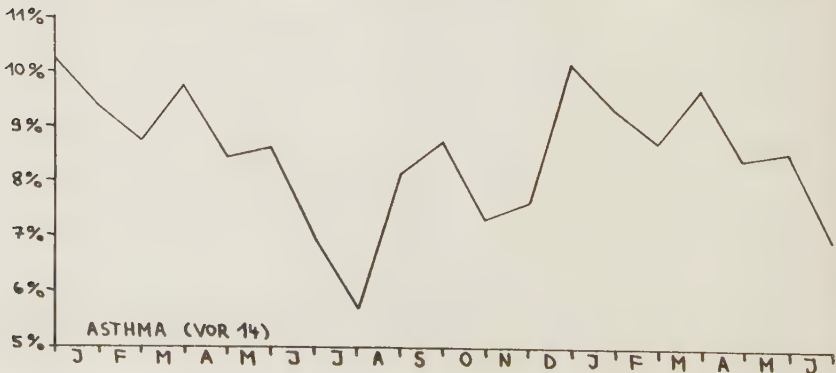
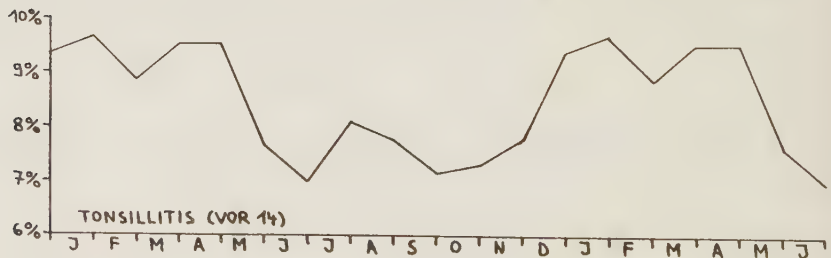
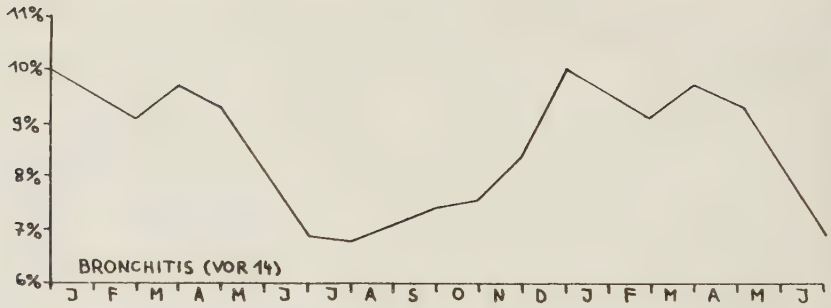
2.4.4.3. Einfluß des Geburtsmonats auf das kindliche Erkrankungsrisiko
bei einzelnen atopischen Erkrankungen

GEBURTS- MONAT	POLLINOSE, VOR 14		RHINITIS, VOR 14		KONJUNKTI- VITIS, VOR 14		ASTHMA, VOR 14	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
JAN	32	10,3%	46	9,3%	22	9,4%	34	11,1%
FEB	23	7,4%	39	7,9%	15	6,4%	24	7,8%
MÄRZ	36	11,6%	49	9,9%	22	9,4%	30	9,8%
APR	37	11,9%	58	11,7%	29	12,3%	30	9,8%
MAI	28	9,0%	40	8,1%	23	9,8%	22	7,2%
JUN	25	8,0%	42	8,5%	23	9,8%	31	10,1%
JUL	18	5,8%	32	6,5%	13	5,5%	12	3,9%
AUG	24	7,7%	43	8,7%	16	6,8%	23	7,5%
SEP	21	6,8%	38	7,7%	19	8,1%	27	8,8%
OKT	23	7,4%	35	7,1%	14	6,0%	27	8,8%
NOV	20	6,4%	31	6,3%	17	7,2%	18	5,9%
DEZ	24	7,7%	43	8,7%	22	9,4%	29	9,4%
GESAMT- GRUPPE	311	100%	496	100%	235	100%	307	100%

GEBURTS- MONAT	BRONCHITIS, VOR 14		TONSILLITIS, VOR 14		LYMPHKNOTEN- SCHW., VOR 14	
	n	h, rel.	n	h, rel.	n	h, rel.
JAN	31	10,0%	32	10,2%	23	9,3%
FEB	28	9,1%	29	9,2%	27	11,0%
MÄRZ	28	9,1%	27	8,6%	22	8,9%
APR	32	10,4%	33	10,5%	25	10,2%
MAI	25	8,1%	27	8,6%	23	9,3%
JUN	25	8,1%	21	6,7%	18	7,3%
JUL	18	5,8%	23	7,3%	18	7,3%
AUG	24	7,8%	28	8,9%	19	7,7%
SEP	20	6,5%	21	6,7%	16	6,5%
OKT	26	8,4%	24	7,6%	17	6,9%
NOV	21	6,8%	22	7,0%	16	6,5%
DEZ	31	10,0%	27	8,6%	22	8,9%
GESAMT- GRUPPE	309	100%	314	100%	246	100%

Diagramme der Erkrankungshäufigkeiten in der Kindheit pro
Geburtsmonat





Nachdem im vorausgehenden Abschnitt die Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom Geburtsmonat für die Gesamtheit der an bestimmten Diagnosen Erkrankten dargestellt und diskutiert wurde, soll hier auf die Beziehung dieses Phänomens zum Manifestationsalter eingegangen werden.

Bereits BJÖRKSTEN ET AL. (1980) sowie BJÖRKSTEN UND SUONIEMI (1981) beobachteten, daß unter den jüngeren Altersgruppen der von ihnen untersuchten Pollinotiker die festgestellte Häufung bestimmter Geburtsmonate deutlich auffälliger war als unter den höheren Altersgruppen.

Diesem Befund entsprechend, konnte in unserer Untersuchung belegt werden, daß die bei bestimmten Diagnosen festgestellte Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom Geburtsmonat unter den in der Kindheit manifestierenden Fällen ausgeprägter war als unter der Gesamtheit der mit der jeweiligen Diagnose Erkrankten.

So entfielen unter den kindlichen Pollinotikern auf die einzelnen Geburtsmonate März und April im Durchschnitt 36,5 Fälle gegenüber 23,8 Fällen für die einzelnen Geburtsmonate Mai - Februar.

Damit ließ sich für die im März und April Geborenen gegenüber den in den übrigen Monaten Geborenen ein um 53,4 % erhöhtes Risiko berechnen, vor dem 14. Lebensjahr eine Pollinose zu entwickeln, während die entsprechende Risikoerhöhung für Pollinose unabhängig vom Manifestationsalter, wie im vorangehenden Abschnitt angegeben, nur bei 31,4 % lag.

Die Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom Geburtsmonat war also unter den frühmanifestierenden Pollinosefällen deutlich größer als unter der Gesamtheit von Pollinotikern.

Bei der rezidivierenden Konjunktivitis, die häufig als Kardinalsymptom der Pollinose auftrat, lagen die Verhältnisse erwartungsgemäß ähnlich wie bei Pollinose.

Unter den frühmanifestierenden Patienten mit rezidivierender Konjunktivitis waren die Geburtsmonate März und April mit durchschnittlich 25,5 Fällen/Monat gegenüber den übrigen Geburtsmonaten mit durchschnittlich 18,4 Fällen/Monat bevorzugt, so daß sich für die im März und April Geborenen gegenüber den in den übrigen Monaten Geborenen ein um 38,6 % erhöhtes Risiko errechnen ließ, vor dem 14. Lebensjahr an rezidivierender Konjunktivitis zu erkranken.

Die entsprechende Risikoerhöhung für rezidivierende Konjunktivitis unabhängig vom Manifestationsalter lag dagegen, wie im vorangehenden Abschnitt angegeben, nur bei 20,2 %, was darauf schließen läßt, daß bei der

rezidivierenden Konjunktivitis, wie bei der Pollinose, die Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom Geburtsmonat unter den frühmanifestierenden Fällen offensichtlich ausgeprägter war als unter der Gesamtheit der Erkrankten.

Bei der allergischen Rhinitis, die eine Prädilektion der im ersten Tertial Geborenen aufwies, lag die Fallzahl von Frühmanifestierenden pro Geburtsmonat für die bevorzugten Monate Januar - April mit durchschnittlich 48 Fällen klar über der für die übrigen Monate mit durchschnittlich 38 Fällen. Das Risiko, von dem 14. Lebensjahr eine allergische Rhinitis zu entwickeln, war damit für die im ersten Tertial Geborenen gegenüber den in anderen Monaten Geborenen um 26,3 % erhöht, während die im vorausgehenden Abschnitt angegebene entsprechende Risikoerhöhung für Rhinitis allergica unabhängig vom Manifestationsalter nur 18,8 % betrug.

Die Prädilektion bestimmter Geburtsmonate war also auch bei der Rhinitis allergica unter den frühmanifestierenden Fällen markanter als unter der Gesamtheit der Rhinitiker.

Außerdem ist bemerkenswert, daß die Geburtsmonatsverteilung der kindlichen Fälle mit allergischer Rhinitis eine auffällige Häufung der Geburtsmonate März und April zeigte, die bei der Geburtsmonatsverteilung der Gesamtheit von Rhinitikern nicht zu beobachten war.

Unter den frühmanifestierenden Fällen mit Rhinitis allergica fanden sich für die Geburtsmonate März und April mit 9,9 %, bzw. 11,7 %, nämlich deutlich höhere Werte der relativen Häufigkeit als für die übrigen Monate (6,3 % - 9,3 %).

Auf die einzelnen Geburtsmonate März und April entfielen im Durchschnitt 53,5 kindliche Rhinitisfälle gegenüber 38,9 kindlichen Rhinitisfällen für die einzelnen Geburtsmonate Mai - Februar.

Damit ließ sich für die im März und April Geborenen gegenüber den in den übrigen Monaten Geborenen ein um 37,5 % erhöhtes Risiko berechnen, von dem 14. Lebensjahr eine allergische Rhinitis zu entwickeln, während die entsprechende Risikoerhöhung für Rhinitis allergica unabhängig vom Manifestationsalter bei 17,0 % lag und die Risikoerhöhung von im ersten Tertial Geborenen für eine kindliche Manifestation von Rhinitis allergica gegenüber den in den übrigen Monaten Geborenen, wie oben erwähnt, 26,3 % betrug.

Unter den frühmanifestierenden Rhinitisfällen fand sich also im Gegensatz zur Gesamtheit von Rhinitikern neben der Bevorzugung der Geburtsmonate

des ersten Tertials eine spezielle Prädilektion der Geburtsmonate März und April.

Diese Geburtsmonate waren auch bei Pollinose bevorzugt, so daß wir auf eine besonders enge Beziehung der kindlichen Fälle von Rhinitis allergica zur Pollinose schließen.

Daß die Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom Geburtsmonat unter den in der Kindheit manifestierenden Fällen ausgeprägter war als unter der Gesamtheit der mit der jeweiligen Diagnose Erkrankten, ließ sich auch für die rezidivierenden oder chronischen Bilder von Bronchitis, Tonsillitis und Lymphknotenschwellungen nachweisen.

Dabei ist bemerkenswert, daß sich bei diesen drei Erkrankungen aus dem Formenkreis der lymphatischen Diathese für die kindlichen Fälle nicht nur erhöhte Werte der relativen Häufigkeit für die vier Geburtsmonate Januar - April ergaben, die auch unter der Gesamtheit der jeweils Erkrankten bevorzugt waren. Vielmehr fand sich unter den Frühmanifestierenden mit diesen Krankheitsbildern auch der dem ersten Tertial vorangehende Geburtsmonat Dezember sowie der folgende Geburtsmonat Mai, damit also das gesamte Halbjahr Dezember - Mai, mit erhöhtem Erkrankungsrisiko belastet.

Es ergaben sich durchschnittlich wesentlich mehr Fälle/Monat für die Geburtsmonate des Halbjahres Dezember - Mai als für die Geburtsmonate des Halbjahres Juni - November unter den Frühmanifestierenden mit rezidivierender oder chronischer Bronchitis (29,2 : 22,3), rezidivierender oder chronischer Tonsillitis (29,2 : 23,2) und rezidivierenden oder chronischen Lymphknotenschwellungen (23,7 : 17,3).

Die Risikoerhöhung bei Geburt im Dezember - Mai gegenüber Geburt im Juni - November lag für eine Erkrankung im Kindesalter mit Bronchitis bei 30,6 %, für eine solche mit Tonsillitis bei 25,9 % und für eine solche mit Lymphknotenschwellungen bei 36,5 %.

Demgegenüber war das Risiko von im Januar - April, bzw. im Dezember - Mai, Geborenen gegenüber den in den übrigen Monaten Geborenen für eine vom Manifestationsalter unabhängige Erkrankung mit Bronchitis (17,2 %, bzw. 16,9 %), Tonsillitis (20,3 %, bzw. 16,8 %) und Lymphknotenschwellungen (20,4 %, bzw. 17,9 %) deutlich weniger erhöht.

Diesen Befund kann als Nachweis dafür gelten, daß auch bei diesen drei Krankheitsbildern eine Beziehung zwischen der Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom Geburtsmonat und dem Manifestationsalter vorliegt.

Bei den frühmanifestierenden Fällen von Asthma bronchiale war die Ver-

teilung der Geburtsmonate ausgesprochen wechselhaft, so daß sich bei dieser Teilgruppe, anders als bei der Gesamtheit von Asthmatikern, kein jahreszyklischer Verlauf der Geburtsmonatsverteilung ergab.

Wegen dieses wechselhaften Verlaufs der Geburtsmonatsverteilung kindlichen Astmatiker können keine eindeutigen Schlüsse daraus gezogen werden, daß auch beim Bronchialasthma die Risikoerhöhung von im ersten Tertial Geborenen gegenüber den in den übrigen Monaten Geborenen für frühmanifestierende Fälle mit 24,9 % rechnerisch größer war als die entsprechende Risikoerhöhung für die Gesamtheit von Asthmatikern (19,0 %).

Die dargestellten Diagramme der Erkrankungshäufigkeiten in der Kindheit pro Geburtsmonat zeigen, wie die Diagramme der beiden vorangehenden Abschnitte, einen ausgeglichenen Verlauf durch Verbindung der arithmetischen Mittelwerte aufeinander folgender Monate und ermöglichen durch gleichen Maßstab in allen Kurven einen Vergleich der Geburtsmonatsverteilung für die kindlichen Fälle verschiedener Krankheitsbilder.

Dadurch, daß in den hier gebotenen Kurven der gleiche Maßstab verwendet wurde wie in den Kurven des vorausgehenden Abschnitts, wird außerdem für die einzelnen Erkrankungen ein Vergleich zwischen der Geburtsmonatsverteilung von frühmanifestierenden Fällen und der Geburtsmonatsverteilung der jeweiligen Gesamtheit von Erkrankten möglich.

Dabei macht eine verstärkte „Gipfligkeit“ der entsprechenden Kurven anschaulich, daß bei den einzelnen Diagnosen die von uns festgestellte Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom Geburtsmonat unter den in der Kindheit manifestierenden Fällen ausgeprägter war als unter der Gesamtheit der jeweils Erkrankten.

So wird auch optisch deutlich, daß die durch Sensibilisierung in frühkindlicher Zeit erworbene allergische Diathese als Risikoerhöhung für bestimmte, von uns untersuchte Erkrankungen zwar langfristig wirksam ist, jedoch vor allem bei Manifestation im Kindesalter zur Geltung kommt und bei Erkrankung in höherem Alter an Bedeutung verliert.

3. Zusammenfassung

An einem Patientengut von 2459 Atopikern, die zwischen 1969 und 1981 zur Indikationsstellung einer Hyposensibilisierungstherapie an die Sprechstunde „Allergie“ der Medizinischen Poliklinik am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin überwiesen worden waren und dort sämtlich vom gleichen Arzt nach einheitlichen Maßstäben untersucht und befragt wurden, untersuchten wir mittels statistischer Aufarbeitung der erhobenen Befunde die Bedeutung von spezifischer familiärer Belastung, Geschlechtszugehörigkeit, Manifestationsalter und Geburtsmonat bei verschiedenen Erkrankungen aus dem Formenkreis der allergischen Diathese sowie die korrelativen Beziehungen zwischen diesen Krankheitsbildern. Im folgenden seien die wichtigsten Resultate unserer Untersuchung zusammengefaßt:

- I. Sowohl bei den Atopien Pollinose, Asthma bronchiale, Neurodermitis und Rhinitis allergica als auch bei den allergischen Erkrankungen mit Beziehungen zur Atopie, wie rezidivierende oder chronische Bronchitis, Kontaktallergie, Nahrungsmittelallergie, Urtikaria und Quincke-Ödem, bestand ein statistisch signifikanter Einfluß der spezifischen familiären Belastung auf das Erkrankungsrisiko, der auf die Bedeutung der spezifischen allergischen Diathese und eine familiäre Organkonstanz bei diesen Krankheitsbildern schließen läßt. Dagegen war eine Familiarität bei der Arzneimittelallergie nicht nachweisbar.
- II. Bei Pollinose, allergischer Rhinitis, Neurodermitis und Kontaktallergie war die spezifische familiäre Belastung der von dem 14. Lebensjahr manifestierenden Patienten statistisch signifikant größer als die der später manifestierenden, so daß für diese Erkrankungen der umstrittene Einfluß der familiären Belastung auf das Manifestationsalter belegt werden konnte. Eine Tendenz im Sinne einer Abhängigkeit des Manifestationsalters von der spezifischen familiären Belastung fand sich auch bei Nahrungsmittelallergie und Urtikaria, während bei Asthma bronchiale und der damit häufig korrelierten rezidivierenden oder chronischen Bronchitis keine Beziehung zwischen spezifischer familiärer Belastung und Manifestationsalter vorlag.
- III. Sowohl im Gesamtmaterial von Atopikern, in dem die Erwachsenenfälle dominierten, als auch bei den beiden häufigsten Leitdiagnosen,

nämlich bei allergischer Rhinitis und bei Asthma bronchiale, war das weibliche Geschlecht deutlich bevorzugt. Bei den rezidivierenden oder chronischen Fällen von Bronchitis, Sinusitis, Tonsillitis und Lymphknotenschwellungen sowie bei Polyposis nasi überwog das weibliche Geschlecht etwa in gleichem Umfang wie bei den beiden genannten Leitdiagnosen, was sich einfach daraus erklärt, daß diese Erkrankungen als Sekundärdiagnosen häufig mit Asthma bronchiale, bzw. Rhinitis allergica, einhergingen. Die Prädisposition des weiblichen Geschlechts war bei Neurodermitis noch etwas deutlicher als im Gesamtmaterial und bei den „minor allergies“ Urtikaria, Quincke-Ödem, Nahrungsmittelallergie, Arzneimittelallergie und Kontaktallergie sogar so stark ausgeprägt, daß, außer für das Quincke-Ödem, dessen Fallzahl für eine statistische Signifikanz der Geschlechtsabhängigkeit nicht ausreichte, für alle „minor allergies“ die Morbiditätsrate unter weiblichen Atopikern statistisch signifikant höher lag als unter männlichen. Von den übrigen allergischen Krankheitsbildern unterschieden sich Pollinose und deren Kardinalsymptom Konjunktivitis sowie Colica mucosa und Insektenstichallergie dadurch, daß bei diesen Erkrankungen eine Umkehrung der Geschlechtsrelation auftrat. Während bei Colica mucosa und Insektenstichallergie die Bevorzugung des männlichen Geschlechts zwar augenfällig war, jedoch wegen zu geringer Zahl entsprechender Fälle keine statistische Signifikanz erreichte, war für Pollinose und rezidivierende Konjunktivitis die Prädisposition des männlichen Geschlechts an Hand der bei männlichen Personen im Vergleich zu weiblichen erhöhten Morbiditätsraten als statistisch hoch signifikant nachweisbar.

IV. Im Gesamtmaterial von Atopikern sah die Geschlechtsrelation in den verschiedenen Altersgruppen durchaus unterschiedlich aus. Im ersten Dezennium überwogen deutlich die Knaben; im zweiten erfolgte ein Ausgleich der Geschlechtsrelation, wobei vom 11. - 15. Lebensjahr noch geringfügig das männliche Geschlecht, vom 16. - 20. Lebensjahr schon geringfügig das weibliche in der Überzahl war. In der dritten und vierten Dekade überwogen die Frauen etwa in gleichem Maße wie im Gesamtmaterial; und in noch höherem Alter war die Prädisposition des weiblichen Geschlechts dann noch ausgeprägter. Mit zunehmendem Alter war also eine stetige Abnahme des Anteils männlicher Atopiker festzustellen. Die Prädisposition des männlichen Geschlechts vor der Pubertät, insbesondere in der ersten Dekade, sowie das Überwiegen des weiblichen

Geschlechts in den höheren Altersgruppen bestätigen den Einfluß der Geschlechtszugehörigkeit auf das Manifestationsalter bei Atopien im Sinne der von VON PFAUNDLER (1940) postulierten Poikilotropie. Diese Wechselwendigkeit im Sinne VON PFAUNDLERs ließ sich nicht nur für das Gesamtmaterial von Atopikern, sondern auch für einzelne Krankheitsbilder nachweisen. Sowohl bei den atopischen Primärdiagnosen Rhinitis allergica, Asthma bronchiale und Pollinose als auch bei Urtikaria und den häufig mit den Leitdiagnosen einhergehenden rezidivierenden oder chronischen Bildern von Bronchitis, Tonsillitis und Lymphknotenschwellungen war unter den vor dem 14. Lebensjahr manifestierenden Fällen der Anteil des männlichen Geschlechts statistisch signifikant höher als unter den später manifestierenden, was die Wechselwendigkeit bei diesen Krankheitsbildern belegt. Bei Neurodermitis, Insektenstichallergie, Nahrungsmittelallergie und Kontaktallergie kam zumindest eine gewisse Tendenz im Sinne der Wechselwendigkeit zum Ausdruck.

- V. Bei der Pollinosis war das seltener erkrankte weibliche Geschlecht statistisch signifikant häufiger familiär spezifisch belastet als das häufiger erkrankte männliche Geschlecht; und auch unter den vor dem 14. Lebensjahr manifestierenden Fällen von Asthma bronchiale und Rhinitis allergica fand sich die spezifische familiäre Belastung beim seltener erkrankten weiblichen Geschlecht deutlich erhöht gegenüber der beim häufiger erkrankten männlichen Geschlecht. Damit war bei diesen Patientengruppen der sogenannte CARTER-Effekt nachweisbar. Wie bei der von CARTER (1965) untersuchten Pylorusstenose der Säuglinge, waren auch bei der Pollinose sowie unter den frühmanifestierenden Fällen von Asthma bronchiale, bzw. Rhinitis allergica, die Erkrankten des seltener befallenen Geschlechts häufiger mit einer entsprechenden Erkrankung unter nahen Verwandten spezifisch belastet. Das Modell einer multifaktoriellen Vererbung mit Schwellenwert-Effekt, deren manifestationsbestimmenden Schwellenbereich geschlechtsspezifisch an verschiedenen Stellen liegt, gewinnt damit auch für die drei Formen von Respirationsatopie an Wahrscheinlichkeit.

- VI.1. Für die Gesamtgruppe der Patienten mit positiven Hauttests fand sich die familiäre Pollinosebelastung statistisch hoch signifikant erhöht gegenüber dem Gesamtkollektiv. Dieses Phänomen erklärt sich jedoch

einfach aus der extrem erhöhten Morbiditätsrate von Pollinose unter den Hauttestpositiven gegenüber der im Gesamtmaterial. Hinsichtlich der spezifischen familiären Belastung mit allen übrigen untersuchten Erkrankungen ließen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Gesamtgruppe der Hauttestpositiven und dem Gesamtkollektiv feststellen.

VI.II. Für alle untersuchten allergischen Krankheitsbildern gilt, daß die mit einer bestimmten Diagnose erkrankten Patienten mit positiven Hauttests sich hinsichtlich der spezifischen familiären Belastungsrate nicht von der Gesamtheit der mit der jeweiligen Diagnose erkrankten unterschieden. Damit wird die von ADKINSON (1920) für Bronchialasthma getroffene und von SCHNYDER (1960) auf die übrigen Atopien ausgedehnte Feststellung bestätigt, daß die familiäre Belastung bei Atopikern keinen Einfluß auf den Ausfall der Hauttestungen ausübt; und es ist SCHNYDER recht zu geben, der darauf hinwies, daß die Atopie mit Reaginbildung, wie COCA sie definierte, nur eine Möglichkeit der Atopie im genetischen Sinne ist.

VI.III. Auch beim Vergleich nur der frühmanifestierenden Fälle ergaben sich bei den einzelnen Erkrankungen hinsichtlich der spezifischen familiären Belastung keine Unterschiede zwischen hauttestpositiven Patienten und der Gesamtheit der jeweils Erkrankten.

VII.I. Für die Gesamtgruppe der Patienten mit Verbreiterung des Antigenpektrums fand sich die Pollinosebelastung statistisch hoch signifikant erhöht gegenüber dem Gesamtkollektiv, was sich jedoch wiederum einfach aus der extrem erhöhten Morbiditätsrate von Pollinose in der Teilgruppe gegenüber der im Gesamtmaterial erklärt. Die spezifische familiäre Belastung mit allen übrigen untersuchten Erkrankungen war für die Gesamtgruppe der Verbreiterer etwa gleich hoch wie für das Gesamtmaterial.

VII.II. Die mit einer bestimmten Diagnose erkrankten Patienten mit Verbreiterung des Antigenpektrums wiesen die gleiche spezifische familiäre Belastungsrate auf wie die Gesamtheit der mit der jeweiligen Diagnose Erkrankten. Damit konnte belegt werden, daß auch zwischen Verbreiterung des Antigenpektrums und familiärer Belastung kein Zusammenhang besteht.

VII.III. In der Kindheit manifestierende Pollinotiken aus der Gruppe der

Verbreiteter waren häufiger familiär spezifisch belastet als in der Kindheit manifestierende Pollinotiker unter der Gesamtheit von Atopikern, bzw. Hauttestpositiven. Das gleiche Phänomen fand sich auch bei Asthma bronchiale, während es bei allen übrigen untersuchten Erkrankungen nicht auftrat. Die Trends blieben jedoch wegen zu geringer Fallzahl von Pollinotikern, bzw. Asthmatikern, mit Verbreiterung des Antigenspektrums ohne statistische Signifikanz, so daß kein Anlaß zu berechtigten Schlußfolgerungen gegeben ist.

VIII. Unter den Erkrankungen, die zu den Atopien im engeren Sinne, bzw. zu den „minor allergies“, gerechnet werden, fand sich eine differenzierte Vielfalt enger Zusammenhänge, die in Form von statistisch signifikant erhöhten Morbiditätskorrelationen zum Ausdruck kam und die auf ein komplexes Beziehungsgefüge innerhalb dieses Formenkreises schließen läßt, das hier jedoch nicht im einzelnen diskutiert werden kann. Dagegen wies die Migräne ebenso wie die Insektenstichallergie zu keinen der atopischen Primärdiagnosen besonders enge Beziehungen auf, was zusammen mit den niedrigen Morbiditätsraten dieser beiden Erkrankungen in unserem Patientengut, die nicht höher lagen, als für die Gesamtbevölkerung anzunehmen ist, gegen einen Zusammenhang zwischen diesen Krankheitsbildern und den Atopien im engeren Sinne spricht. Auch sämtliche untersuchten sogenannten „Begleiterkrankungen“, wie Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Urolithiasis, rheumatoide Arthritis (PcP), Ulcus ventriculi seu duodeni, Colitis ulcerosa sowie Cholecystopathie und Cholelithiasis, waren bezüglich ihrer Korrelationen zu den einzelnen Atopiemani- festationen ebenso unauffällig wie bezüglich ihrer Morbiditätsraten im Gesamtmaterial. Damit ergaben sich für diese „Begleiterkrankungen“ weder positive Assoziationen, die für ein erhöhtes Atopierisiko sprechen könnten, noch negative Assoziationen, die einen protektiven Effekt ausdrücken würden.

IX. Bei verschiedenen von uns untersuchten Diagnosen fand sich nicht nur die spezifische familiäre Belastung mit der jeweiligen Erkrankung, sondern auch die familiäre Belastung mit anderen Diagnosen statistisch signifikant erhöht.

X. Diese erhöhten Korrelationen zwischen einer sich manifestierenden Diagnose und der familiären Belastung durch eine andere Diagnose waren jedoch weitgehend dadurch vermittelt, daß auch diese familiär

belastende Diagnose als Manifestation auftrat. Dies zeigte sich, als wir die durch Morbiditätskorrelation vermittelte familiäre Belastung ausschlossen, indem nur die Fälle verglichen wurden, die von der jeweils familiär belastenden Erkrankung frei waren. Der weitaus größte Teil der familiären Belastungen entfiel auf Fälle mit familiär gleicher Diagnose und auch der größte Teil der festgestellten familiären Belastungen durch andere Erkrankungen war eben doch spezifisch, mit familiär gleicher Organwahl verbunden, und vermittelte sich über die Manifestationskorrelation mit der zweiten, familiär belastenden Diagnose. Damit wurde die hohe Spezifität der familiären Belastung bei allergischen Krankheiten eindrucksvoll belegt.

- XI. Von den Morbiditätskorrelationen der untersuchten Erkrankungen wiesen nur solche eine statistisch signifikante Abhängigkeit vom Manifestationsalter auf, bei denen eines von vier ganz bestimmten Krankheitsbildern, nämlich Neurodermitis, Pollinose, rezidivierende Konjunktivitis oder Nahrungsmittelallergie, als korrelierte Diagnose auftrat. Nur für Korrelationen mit einer dieser vier Diagnosen waren statistisch signifikante Unterschiede zwischen den vor dem 14. Lebensjahr mit einer bestimmten Diagnose Erkrankten und den später Manifestierenden nachweisbar. Dagegen ergaben sich für die Korrelationen der untersuchten Erkrankungen mit allen übrigen Diagnosen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Fällen, die vor dem 14. Lebensjahr manifestierten, und den Fällen, die erst später erkrankten. Als einfache Erklärung für die in der Kindheit gehäufte Korrelation verschiedener Erkrankungen mit Neurodermitis, Pollinose oder rezidivierender Konjunktivitis bietet sich an, daß diese drei Atopiemanifestationen von allen untersuchten Erkrankungen, abgesehen von der Insektenstichallergie, die hier keine Rolle spielt, den höchsten Anteil kindlicher Manifestationen aufwiesen. Neurodermitis, Pollinose und deren Kardinalsymptom rezidivierende Konjunktivitis traten demnach nicht nur im Gesamtmaterial von Atopikern häufig schon in der Kindheit auf, sondern fanden sich auch bei einzelnen Diagnosen offensichtlich häufiger mit kindlichen Manifestationen korreliert als mit späteren. Anders zu interpretieren ist dagegen die statistisch signifikant erhöhte Korrelation mit Nahrungsmittelallergie bei den kindlichen Urtikariafällen gegenüber den Urtikariafällen, die erst nach dem 14. Lebensjahr manifestierten. Hierauf kann jedoch in diesem

Rahmen nicht näher eingegangen werden.

XII. Daß bei Pollinose, allergischer Rhinitis, Neurodermitis und Kontaktallergie die spezifische familiäre Belastung der vor dem 14. Lebensjahr manifestierenden Patienten statistisch signifikant größer war als die der später manifestierenden und daß auch bei Nahrungsmittelallergie und Urtikaria ein entsprechender Trend vorlag, wurde bereits erwähnt. Die familiäre Belastung mit Pollinose, Neurodermitis und Kontaktallergie sowie die mit Nahrungsmittelallergie und Urtikaria hatte jedoch nicht nur bei den an der jeweils familiär belastenden Diagnose erkrankten Patienten einen Einfluß auf das Manifestationsalter, sondern wirkte sich auch bei anderen Diagnosen entsprechend aus. Dies konnte dadurch nachgewiesen werden, daß die familiäre Belastung mit den genannten Krankheitsbildern auch bei jeweils anderen Erkrankungen unter vor dem 14. Lebensjahr manifestierenden Patienten statistisch signifikant größer war als unter später manifestierenden.

XIII. Eine allergische Diathese muß nicht unbedingt angeboren sein, sondern kann durch Sensibilisierung in frühkindlicher Zeit während der Periode der Reifung des Immunsystems, d.h. postpartal in einer vulnerablen Phase, im Sinne eines erhöhten Erkrankungsrisikos für Allergien erworben werden, das dann langfristig wirksam ist. Erfolgt diese postpartale, langfristig wirksame Sensibilisierung durch jahreszyklussynchrone Einflüsse, so müßte eine Abhängigkeit des Risikos für entsprechende allergische Krankheitsbilder vom Geburtsmonat nachweisbar sein. Wir stellten eine solche Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom Geburtsmonat sowohl an unserem Gesamtmaterail von Atopikern als auch bei einzelnen allergischen Erkrankungen fest.

XIII.I. Bei der Verteilung der Geburtsmonate unter der Gesamtheit von Atopikern waren die Monate Januar - April deutlich bevorzugt. Es ließ sich für die im ersten Tertial Geborenen gegenüber den in den übrigen Monaten Geborenen ein um 17,7 % erhöhtes Risiko berechnen, an einer Respirationsatopie zu erkranken. Ein ähnlicher Befund ergab sich auch bei den Patienten mit positiven Hauttestungen. Auch in dieser Teilgruppe fanden sich die Geburtsmonate Januar - April deutlich bevorzugt. Das Risiko, später eine Atopie zu entwickeln, war für die im ersten Tertial geborenen Hauttestpositiven gegen-

über den in den übrigen Monaten geborenen Hauttestpositiven um 20,7 % erhöht. Für die Teilgruppe mit Verbreiterung des Antigenpektrums war die Verteilung der Geburtsmonate wegen nur geringen Fallzahl sehr sprunghaft und daher kaum interpretierbar. Auffällig war jedoch die extrem erhöhte Häufigkeit von Aprilgeborenen unter den Verbreiterern. Dieser Befund erklärt sich durch die hohe Morbiditätsrate von Pollinose unter den Verbreiterern sowie die Bevorzugung der Geburtsmonate März - April bei dieser Erkrankung.

XIII.II. Auch bei einzelnen Krankheitsbildern ließ sich eine Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom Geburtsmonat nachweisen. So fanden sich unter den Pollinotikern die Geburtsmonate März und April deutlich gehäuft. Es ließ sich für die im März und April Geborenen gegenüber den in den übrigen Monaten Geborenen ein um 31,4 % erhöhtes Risiko berechnen, an Pollinose zu erkranken. Da in den bei Pollinose als Geburtsmonat bevorzugten Monaten März und April der Gräserpollenflug im deutschsprachigen Raum noch gar nicht einsetzt, muß gefolgert werden, daß nicht die Periode unmittelbar nach der Geburt die vulnerable Phase darstellt, die mit der höchsten Empfindlichkeit gegen aktuelle Sensibilisierungen belastet ist und in der ein erhöhtes Risiko für spätere Pollinosemanifestation erworben wird. Vielmehr ist auf Grund der Zeitverschiebung zwischen dem Maximum in der Geburtsmonatsverteilung der Pollinotiker und dem Jahresgang der sensibilisierenden Pollen darauf zu schließen, daß die vulnerable Phase für langfristig wirksame Sensibilisierungen etwa um die Wende zum dritten Lebensmonat liegt. Bei der rezidivierenden Konjunktivitis, die häufig als Kardinalsymptom der Pollinose auftrat, fand sich eine ähnliche Geburtsmonatsverteilung wie bei Pollinose. Anders als bei Pollinose und rezidivierender Konjunktivitis sah dagegen die Geburtsmonatsverteilung bei den Erkrankungen aus, deren Entwicklung stärker im Rahmen der lymphatischen Diathese zu sehen ist und bei deren Pathogenese möglicherweise Virusinfekte eine Rolle spielen. Wie im Gesamtmaterial von Atopikern, fanden sich bei Rhinitis allergica, bei Asthma bronchiale und bei den rezidivierenden oder chronischen Bildern von Bronchitis, Tonsillitis und Lymphknotenschwellungen nicht nur die Monate März und April, sondern alle

vier Monate des ersten Tertials (Januar - April) als Geburtsmonate deutlich gehäuft. Die Risikoerhöhung bei Geburt im ersten Tertial gegenüber Geburt in einem anderen Monat lag für diese Erkrankungen zwischen 17,2 % und 20,4 %. Als hypothetische Erklärung des langfristig erhöhten Erkrankungsrisikos von im ersten Tertial Geborenen für die bezeichneten Krankheitsbilder sehen wir den saisonal wirkenden Einfluß von postpartalen Virusinfekten an, wobei wir dem RS-Virus eine besondere Bedeutung beimessen; und als weiteren möglichen Faktor ziehen wir den saisonalen Einfluß der Luftverschmutzung in Erwägung. Sowohl für RS-Virus-Epidemien und dadurch bedingte Atemwegsinfekte der frühen Säuglingszeit als auch für das Auftreten von maximalen Schadstoffbelastungen der Luft und dadurch bedingte Atemwegserkrankungen ist nämlich eine zeitliche Koinzidenz mit den Monaten zu konstatieren, die wir als Geburtsmonate bei Rhinitis allergica, Asthma bronchiale, rezidivierender oder chronischer Bronchitis, Tonsillitis und Lymphknotenschwellungen sowie unter der Gesamtheit von Atopikern gehäuft fanden. RS-Virus-Infekte, aber auch erhöhte Schadstoffbelastungen der Luft könnten demnach als jahreszyklussynchrone Einflüsse bei der Entstehung von Atemwegserkrankungen der frühen Säuglingszeit von Bedeutung sein, die dann langfristig für die bezeichneten Krankheitsbilder prädisponierend wirken.

XIII.III. Der Vergleich zwischen der Geburtsmonatsverteilung der frühmanifestierenden Fälle und der Geburtsmonatsverteilung der jeweiligen Gesamtheit von Erkrankten zeigte, daß die bei bestimmten Diagnosen von uns festgestellte Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom Geburtsmonat unter den in der Kindheit manifestierenden Fällen deutlich ausgeprägter war als unter der Gesamtheit der jeweils Erkrankten. Damit wurde belegt, daß die durch Sensibilisierung in frühkindlicher Zeit erworbene allergische Diathese als Risikoerhöhung für bestimmte, von uns untersuchte Erkrankungen zwar langfristig wirksam ist, jedoch vor allem im Kindesalter zur Geltung kommt und bei Erkrankung in höherem Alter an Bedeutung verliert.

XIV. Als interessanter Nebebefund war festzustellen, daß der Anteil kindlicher Manifestationen von Erkrankungen der lymphatischen

Diathese, nämlich von Rhinitis, Bronchitis, Sinusitis und Tonsillitis, unter den Fällen mit Verbreiterung des Antigenspektrums statistisch signifikant höher war als unter der Gesamtheit der jeweils Erkrankten. Die auffällige Häufung dieser Erkrankungen in der Kindheit von späteren Verbreiterern weist unserer Ansicht nach auf die Bedeutung der insbesondere in der älteren Literatur diskutierten lymphatischen Diathese für eine spätere Verbreiterung des Allergenspektrums hin. Als Erklärung bietet sich an, daß Infekte, vor allem solche viralen Art, die Symptome der lymphatischen Diathese bedingen oder unterhalten und gleichzeitig eine Triggerfunktion für spätere Verbreiterung des Allergenspektrums übernehmen könnten.

4. Literaturverzeichnis

- Adam, J.: Notes on 1500 cases of asthma. *Brit. Med. J.* 1, 973, 1932
- Adkinson, J.: The behaviour of bronchial asthma as an inherited character. *Genetics* 5, 363, 1920
- Aherne, W., T. Bird, S.D.M. Court, P.S. Gardner, J. Mc Quillin: Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J. Clin. Path.* 23, 7, 1970
- Alanko, K.: Prevalence of asthma in a Finnish rural population. A study of symptomatic subjects tested for bronchial hyperreactivity. *Scand. J. Respir. Dis. (Suppl.)* 76, 1, 1970
- Albrecht, Th.: Zur Familienpathologie von Asthma bronchiale und Rhinitis pollinosa. Dissertation, Zürich 1960
- Allansmith, M., B. McClellan, M. Butterworth: The influence of heredity and environment on human immunoglobulin levels. *J. Immunol.* 102, 1504, 1969
- American Academy of Pediatrics. Committee on environmental hazards: Pediatric aspects of air pollution. *Pediatrics* 46, 637, 1970
- Andersen, E., N. Hjørth: B lymphocytes, T lymphocytes and phytohaemagglutinin responsiveness in atopic dermatitis. *Acta Dermatovener.* 55, 345, 1975
- Anderson, D.O., B.G. Ferris Jr., R. Zickmantel: The Chilliwack respiratory survey, 1963. Part III. The prevalence of respiratory disease in a rural Canadian town. *Canad. Med. Ass. J.* 92, 1007, 1965
- Anderson, D.O., A.A. Larsen: The incidence of illness among young children in two communities of different air quality: A pilot study. *Canad. Med. Ass. J.* 95, 893, 1966
- Anderson, H.R.: The epidemiological and allergic features of asthma in the New Guinea highlands. *Clin. Allergy* 4, 171, 1974
- Andrup, O.: Hay fever in Norway. In: *Skifter utgitt av det Norske Videnskaps Akademi, I. Mat.-Naturw. Klasse, Nr. 5*, S. 127, 1945
- Angelini, G., C.L. Meneghini: Contact and bacterial allergy in children with atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 3, 163, 1977
- Arndel, P.P. van, A.G. Motulsky: Frequency and heritability of asthma and allergic rhinitis in college students. *Acta Genet. Stat. Med.* 9, 101, 1959
- Arthus, M.: Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.* 55, 817, 1903
- Atherton, D.J., M. Sewell, J.F. Soothill, R.S. Wells: A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet* 1, 401, 1978
- Avella, J., J.E. Machen, H.J. Binder, P.W. Askenase: Effect of histamine H_2 -receptor antagonists on delayed hypersensitivity. *Lancet* 1, 624, 1978
- Baagoe, K.H.: Besniers Prurigo ved Asthma. *Ugesk. f. Laeger* 86, 609, 1924
- Baagoe, K.H.: Bidrag til Studiet af Asthma. Dissertation, Kopenhagen 1926

- Baagoe, K.H.: Asthma im Verhältnis zu Alter und Geschlecht. *Klin. Wschr.* 2, 1352, 1931
- Baagoe, K.H.: Om allergiske lidelsers forekomst. *Hosp. T.* 79, 888, 1936
- Baagoe, K.H.: Prurigo Besnier (atopic dermatitis) and pruritus. *Acta Allergol.* 2, 34, 1949
- Bacal, H.L.: Allergy in childhood. *Canad. Med. Ass. J.* 39, 41, 1938
- Baer, R.L.: Eczema and infection. *J. Pediatr.* 66, 222, 1965
- Balyeat, R.M.: Perennial hay fever; diagnosis and treatment based on study of 441 cases. *South. Med. J.* 22, 492, 1929
- Balyeat, R.M., H.J. Rinkel: Further studies in allergic migraine. *Ann. Int. Med.* 5, 713, 1931
- Bamker, G.W.: An inquiry into causes of infantil facial eczema and the relation of Besnier's prurigo to this condition. *Brit. J. Derm.* 43, 279, 1931
- Bandmann, H.-J.: Ekzeme und ekzematoide Dermatitiden im frühen Kindesalter. In: Jadassohn, J.: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Ergänzungswerk II/1*, S. 320, Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1962
- Bandmann, H.-J., R. Breit, C. Leutgeb: Kontaktallergie und Dermatitis atopica. *Arch. Derm. Forsch.* 244, 332, 1972
- Barbee, R.A., M. Halonen, M. Lebowitz, B. Burrows: Distribution of IgE in a community population sample: correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 68, 106, 1981
- Barth, E.E.E., W.F.H. Jarret, G.M. Unguhart: Studies on the mechanism of the self-cure reaction in rats infected with *Nippostrongylus Brasiliensis*. *Immunology* 10, 459, 1966
- Batschelet, E., W. Klunker, U.W. Schnyder, H. Storck: Die Häufigkeit atopischer Erkrankungen in Zürich. *Ergebnisse einer Populationsstatistik. Schweiz. med. Wschr.* 90, 1109, 1960
- Bauer, J.: *Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten.* 3. Aufl., Springer, Berlin 1924
- Bazaral, M., A.H. Ongel, R.N. Hamburger: IgE-levels in normal infants and mothers and an inheritance hypothesis. *J. Immunol.* 107, 794, 1971
- Bazaral, M., A.H. Ongel, R.N. Hamburger: Genetics of IgE and allergy: serum IgE levels in twins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 54, 288, 1974
- Beem, M., F.H. Wright, D. Hamre, R. Egerer, M. Oehme: Association of the chimpanzee coryza agent with acute respiratory disease in children. *New Engl. J. Med.* 263, 523, 1960
- Begemann, M.: Das HLA-System des Menschen. *Med. Klinik* 77, 436, 1982
- Benacerraf, B., H.O. Mc Devitt: Histocompatibility-linked immune response genes. *Science* 175, 273, 1972
- Bennich, H., K. Ishizaka, S.G.O. Johansson, D.S. Rowe, D.R. Starworth, W.D. Terry: Immunglobulin E: A new class of human immunoglobulin. *Immunology* 15, 323, 1968

- Berg, T., S.G.O. Johansson: Immunoglobulin levels during childhood, with special regard to IgE. *Acta Paediatr. Scand.* 58, 513, 1969
- Berg, T., S.G.O. Johansson: IgE concentrations in children with atopic disease. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 36, 219, 1969
- Bergman, S.: Besnier's prurigo and urticaria in a bronchial asthma material. *Acta Allergol.* 11, 193, 1957
- Berkovich, S., S.J. Millian, R.D. Snyder: The association of viral and mycoplasma infections with recurrence of wheezing in the asthmatic child. *Ann. Allergy* 28, 43, 1970
- Berkowitz, M., J. Glaser, D.E. Johnstone: The incidence of allergy to drugs in pediatric practice. *Ann. Allergy* 11, 561, 1953
- Berrers, L., J. van Rijswijk-Verheek: Inactivation of complement (C3) in human serum by atopic allergens. *Transact. Colleg. int. Allerg.*, 9th Symp., London 1972. *Int. Arch. Allergy* 45, 30, 1973
- Bertrams, J.: HLA-Antigene und Krankheitsempfänglichkeit. *Dtsch. med. Wschr.* 101, 178, 1976
- Bertrams, J., C. Rittner: Der HLA-Komplex. *Immunogenetische Steuerzentrale des Menschen.* *Dtsch. med. Wschr.* 106, 952, 1981
- Bertrams, J., P. Sodomann, F.A. Gries, B. Sachsse, K. Jahnke: Die HLA-Assoziation des insulinpflichtigen Diabetes mellitus, Typ I. *Dtsch. med. Wschr.* 106, 927, 1981
- Besnier, E.: Première note et observations préliminaires pour servir d'introduction à l'étude des prurigos diathésiques (dermatites multiformes prurigineuses chroniques exacerbantes et paroxystiques, du type prurigo de Hebra). *Ann. Derm. Syph. (Paris)* 3, 634, 1892
- Bessot, J.C., S. Mayer, M.M. Tongio, G. Pauli: IgE, contrôle génétique et système HL-A. *Lyon méd.* 10, 1363, 1974
- Beutel, P., H. Küffner, W. Schubö: SPSS 8. Statistik-Programm-System für die Sozialwissenschaften nach N.H. Nie und C.H. Hull. 3. Aufl., Fischer, Stuttgart - New York 1980
- Bias, W.B., D.G. Marsh: HL-A linked antigen E immune response genes: an unproved hypothesis. *Science* 188, 375, 1975
- Bienenstock, J., N. Johnston, D.Y.E. Percy: Bronchial lymphoid tissue. *Lab. Invest.* 28, 686, 1973
- Björkstén, F., I. Suoniemi: Dependence of immediate hypersensitivity on the month of birth. *Clin. Allergy* 6, 165, 1976
- Björkstén, F., I. Suoniemi: Time and intensity of first pollen contacts and risk of subsequent pollen allergies. *Acta Med. Scand.* 209, 299, 1981
- Björkstén, F., I. Suoniemi, V. Koski: Neonatal birch-pollen contact and subsequent allergy to birch pollen. *Clin. Allergy* 10, 585, 1980
- Black, P.L., D.G. Marsh, E. Jarrett, G.J. Delespesse, W.B. Bias: Family studies of association between HLA and specific immune responses to highly purified pollen allergens. *Immunogenet.* 3, 349, 1976
- Blair, H.: The incidence of asthma, hay fever and infantile eczema in an East London group practice of 9145 patients. *Clin. Allergy* 4, 389, 1974

- Blaylock, W.K.: Atopic dermatitis: Diagnosis and pathobiology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 57, 62, 1976
- Blumenthal, F., K. Jaffé: Ekzem und Idiosynkrasie. Karger, Berlin 1933
- Blumenthal, M.N., D.B. Amos, H. Noneen, N.R. Mendell, E.J. Yunis: Genetic mapping of Ir locus in man: linkage to second locus of HL-A. *Science* 184, 1301, 1974
- Blumenthal, M.N., N.R. Mendell, E.J. Yunis, D.B. Amos, C. Muscoplat, R.C. Elston: HLA and ragweed allergy. *Monogr. Allergy* 11, 83, 1977
- Boesen, I.: Asthmatic bronchitis in children. Prognosis for 162 cases, observed 6 - 11 years. *Acta Paediatr.* 42, 87, 1953
- Bonell, W.: Beiträge zur Frage des Geschlechtsverhältnisses bei Kinderkrankheiten. *Z. Kinderheilk.* 57, 568, 1935
- Bonnevie, P.: Aetiologie und Pathogenese der Ekzemkrankheiten. Dissertation, Kopenhagen 1939
- Bono, J., P. Levitt: Relationship of infantile atopic dermatitis to asthma and other respiratory allergies. *Ann. Allergy* 22, 72, 1964
- Borelli, S.: Zur Klimatherapie der Hautkrankheiten. *Therapeut. Umschau* 29, 670, 1972
- Bourne, H.R., L.M. Lichtenstein, K.L. Melmon, C.S. Henney, Y. Weinstein, G.M. Shearer: Modulation of inflammation and immunity by cyclic AMP. Receptors for vasoactive hormones and mediators of inflammation regulate many leukocyte functions. *Science* 184, 19, 1974
- Bray, G.W.: The heredity factor in asthma and other allergies. *Brit. Med. J.* 1, 384, 1930
- Bray, G.W.: Recent advances in allergy. 2. Aufl., p. 503, London 1934
- Breit, R.: Neurodermitis (Dermatitis atopica) im Kindesalter. *Z. Hautkr.* 52 (Suppl. 2), 72, 1977
- Breit, R.: Positive Epikutantestreaktionen bei Dermatitis atopica. *Hautarzt* 32 (Suppl. 5), 147, 1981
- Broder, I., M.W. Higgins, K.P. Mathews, J.B. Keller: Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan. *J. Allergy Clin. Immunol.* 53, 127, 1974; *J. Allergy Clin. Immunol.* 54, 100, 1974
- Brunsting, L.A.: Atopic dermatitis (disseminated neurodermitis) of young adults. *Arch. Derm. Chicago* 34, 935, 1936
- Bruun, E.: Denmark. In: Halpern, B.N., A. Holtzer: 3ème congrès international d'allergologie. p. 741, Edit. Méd. Flammarion, Paris 1958
- Bruun, E., P.J. Dragsted: Edema circumscriptum Quincke. II. Writers cases. *Acta Allergol.* 3, 281, 1950
- Bruun, E., M. Schwartz: Specifik desensibilisering af hofeleberpatienter. *Ugesk. f. Læger* 109, 250, 1947
- Bucher, C.S., C.E. Keeler: The inheritance of allergy. *J. Allergy* 5, 611, 1934
- Buckley, G., F. Dorsey, R. Corley, W. Ralph, M. Woodberry, D. Amos: HLA-linked human immune response genes. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 70, 2157, 1973

- Buenger, M. von: Einige statistische Angaben über das Asthma bronchiale. *Med. Welt* 5, 1776, 1931
- Buffum, W.P.: The prognosis of asthma in infancy. *Pediatrics* 32, 453, 1963
- Buffum, W.P., G.A. Settignano: Prognosis of asthma in childhood. *Am. J. Dis. Child.* 112, 214, 1966
- Bullen, S.S.: Effect of tonsillectomy in allergic conditions. *J. Allergy* 2, 310, 1931
- Burrows, B., R.J. Knudson, M.D. Lebowitz: The relationship of childhood respiratory illness to adult obstructive airway disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 115, 751, 1977
- Busse, W.W., T.P. Lee: Decreased adrenergic responses in lymphocytes and granulocytes in atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 58, 586, 1976
- Carter, C.O.: The inheritance of common congenital malformations. *Progr. Med. Genet.* 4, 59, 1965
- Catsch, A.: Konstitution und allergische Diathese. *Z. menschl. Vererb.-u. Konstit.-Lehre* 26, 218, 1943
- Chanock, R.M., L. Finberg: Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am. J. Hyg.* 66, 291, 1957
- Chanock, R.M., H.W. Kim, A.J. Vargosko, A. Deleva, K.M. Johnson, Ch. Cumming, R.H. Parrott: Respiratory syncytial virus. I. Virus recovery and other observations during 1960 outbreak of bronchiolitis, pneumonia, and minor respiratory diseases in children. *J. A. M. A.* 176, 647, 1961
- Chanock, R.M., R.H. Parrott, A.J. Vargosko, A.Z. Kapikian, V. Knight, K.M. Johnson: Respiratory syncytial virus. *Am. J. Publ. Health* 52, 918, 1962
- Chanock, R.M., R.H. Parrott: Acute respiratory disease in infancy and childhood: Present understanding and prospects for prevention. *Pediatrics* 36, 21, 1964
- Chanock, R.M., R.H. Parrott, A.Z. Kapikian, H.W. Kim, C.D. Brandt: Possible role of immunological factors in pathogenesis of RS virus lower respiratory tract disease. *Perspect. Virology* 6, 125, 1968
- Chiaromonte, L.T., J.R. Bongiorno, R. Brown, M.E. Laano: Air pollution and obstructive respiratory disease in children. *New York J. Med.* 70, 394, 1970
- Clarke, J.A., H.H. Donnelly, A.F. Coca: On the influence of heredity in atopy. *Studies in specific hypersensitiveness. J. Immunol.* 15, 9, 1928
- Claussen, F.: Beiträge der Zwillingsforschung zum Rheumaproblem. *Z. Rheumaforsch.* 14, 145, 1955
- Claussen, O.: Asthma i Norge. *Nord. Med.* 37, 525, 1948
- Clein, N.W.: Allergy in infants. The first allergic manifestations. *J. Allergy* 10, 253, 1939
- Coca, A.F., R.A. Cooke: On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J. Immunol.* 8, 163, 1923

- Coca, A.F., E.F. Grove: *Studies in hypersensitiveness. A study of atopic reagins.* J. Immunol. 10, 445, 1925
- Cock, W. de, J. de Cree, H. Verhaegen: *Histamine receptor-bearing T lymphocytes in patients with allergy, autoimmune disease, or recurrent infection.* Clin. Immunol. Immunopathol. 11, 1, 1978
- Conroy, M.C.: *Releasability - a new dimension in basophil and mast cell reactivity.* In: Ring, J., G. Burg: *New trends in allergy.* p. 40, Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1981
- Conroy, M.C., N.F. Adkinson Jr., L.M. Lichtenstein: *Measurement of IgE on human basophils: relation to serum IgE and anti-IgE-induced histamine release.* J. Immunol. 118, 1317, 1977
- Cooke, R.A., A. van der Veer: *Human sensitisation.* J. Immunol. 1, 201, 1916
- Coombs, R.R.A., P.G.H. Gell: *The classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease.* In: Gell, P.G.H., R.R.A. Coombs: *Clinical aspects of immunology.* p. 317, Davis, Philadelphia 1963
- Crap, L.: *Le prurigo de Besnier. Données récentes.* Presse méd. 68, 915, 1960
- Cronin, E., H.-J. Bandmann, C.D. Calnan, S. Fregent, N. Hjorth, B. Magnusson, H.I. Maibach, K. Malten, C.L. Meneghini, V. Pirilä, D.S. Wilkinson: *Contact dermatitis in the atopic.* Acta Dermatoven. 50, 183, 1970
- Cuendet, J.F.: *Prédisposition allergique et hérédité.* Arch. Klaus-Stiftung Vererb. Forschg. 31, 306, 1956
- Dasgupta, A., N. Misri, S. Bala: *Population and family studies to demonstrate In genes: HLA haplotype in atopic allergy.* Monogr. Allergy 11, 75, 1977
- Dausset, J.: *Présence des antigènes A et B dans les leucocytes, décelée par des épreuves d'agglutination.* C. R. Soc. Biol. 148, 1609, 1954
- Dausset, J.: *Iso-leuco-anticorps.* Acta haemat. 20, 156, 1958
- Dausset, J., A. Svejgaard: *HLA and disease.* Munksgaard, Copenhagen 1977
- Dawson, B., G. Horobin, R. Illsley, R. Mitchell: *A survey of childhood asthma in Aberdeen.* Lancet 1, 827, 1969
- Dees, S.C.: *Development and course of asthma in children.* Am. J. Dis. Child. 93, 228, 1957
- Diebold, N., Ch. Nézelof: *Le tissu lymphoïde pharyngé de l'enfant. Données fournières par l'étude en immunofluorescence.* Presse méd. 79, 2051, 1971
- Dodge, R.R., B. Burrows: *The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample.* Am. Rev. Resp. Dis. 122, 567, 1980
- Dorn, H.: *Neurodermitis vom humangenetischen Standpunkt.* Acta Allergol. 16, 451, 1961

- Dorn, H.: Zur Frage der Erbllichkeit der konstitutionellen Neurodermitis (im Rahmen des atopischen Symptomenkomplexes). Unveröffentlichtes Manuskript. Zit. bei Vogel, F.: Die genetische Grundlage der atopischen Erkrankungen, insbesondere der atopischen Dermatitis. In: *Comptes Rendus du 5^e Congrès Européen d'Allergie*. p. 25, Bâle 1962
- Douglas, J.W.B., R.E. Waller: Air pollution and respiratory infection in children. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 20, 1, 1966
- Drinkwater, H.: Mendelian heredity in asthma. *Brit. Med. J.* 1, 88, 1909
- Edfors-Luhs, M.-L.: Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol.* 26, 249, 1971
- Edgren, G.: Prognose und Erbllichkeitsmomente bei Ekzema infantum. Dissertation, Uppsala 1943
- Eichenberger, M.E.: Über Vorkommen, Verlauf, Testresultate und Therapie der Neurodermitis gemessen an 204 Fällen der Jahre 1958 - 60 der Dermatologischen Universitätsklinik Zürich. Dissertation, Zürich 1963
- Eisen, A.H., H.L. Bacal: The relationship of acute bronchiolitis to bronchial asthma - a 4-to-14 year follow-up. *Pediatrics* 31, 859, 1963
- Emmerich, H., S.W. Bender, R.H. Jaklin, W. Emmerich: The effect of atmospheric sulfur dioxide on croup syndrome. *Z. Kinderheilk.* 113, 111, 1972
- Epstein, S.: Neomycin sensitivity and atopy. *Dermatologica* 130, 280, 1965
- Erdmann, G.: Klinik der Pollenallergie. *Allergologie* 1, 11, 1978
- Eriksson-Lihr, Z.: Special features in allergy in children. *Acta Allergol.* 8, 289, 1955
- Eriksson-Lihr, Z.: Finland. In: Halpern, B.N., A. Holtzer: 3ème congrès international d'allergologie. p. 794, Edit. Méd. Flammarion, Paris 1958
- Falliers, C.J., R.R. de A. Cardoso, H.N. Bane, R. Coffey, E. Middleton: Discordant allergic manifestations in monozygotic twins: Genetic identity versus clinical, physiologic, and biochemical differences. *J. Allergy* 47, 207, 1971
- Feinberg, S.M.: Allergy from therapeutic products. *J. A. M. A.* 178, 815, 1961
- Ferris, B.G.: Effects of air pollution on school absences and differences in lung function in first and second graders in Berlin, New Hampshire, January 1966 to June 1967. *Am. Rev. Resp. Dis.* 102, 591, 1970
- Fisher, L.: Effect on bronchial asthma of female puberty and adolescents. *Ann. Allergy* 20, 733, 1962
- Fishkin, B.G., N. Orloff, L.E. Scaduto, D.T. Borucki, H.L. Spiegelberg: IgE multiple myeloma: a report of the third case. *Blood* 39, 361, 1972
- Flensborg, E.W.: The prognosis for bronchial asthma arisen in infancy after the nonspecific treatment hitherto applied. *Acta Paediatr.* 33, 5, 1945
- Flensborg, E.W.: Age and sex variations of cutaneous reactions in asthmatic children. *Acta Paediatr.* 44, 106, 1955

- Forbes, J.A., N.K. Mc Bennett, N.J. Gray: Epidemic bronchiolitis caused by a respiratory syncytial virus: Clinical aspects. *Med. J. Aust.* 2, 933, 1961
- Formijne, P.: Allergy and constitution. In: Grumbach, A.S.: *Proceedings of the First International Congress for Allergy*. Karger, Basel 1952
- Foucard, T.: A follow-up study of children with asthmatoïd bronchitis. II. Serum IgE and eosinophil counts in relation to clinical course. *Acta Paediatr. Scand.* 63, 129, 1974
- Francis, T. Jr.: The inactivation of epidemic influenza virus by nasal secretions of human individuals. *Science* 91, 198, 1940
- Francis, T. Jr.: A rationale for studies in the control of epidemic influenza. *Science* 97, 229, 1943
- Francis, T. Jr., I.J. Brightman: Virus-inactivating capacity of nasal secretions in the acute and convalescent stages of influenza. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 48, 116, 1941
- Frazer, C.M., L.C. Harrison, J.C. Venter: Autoantibodies to β -adrenergic receptors in one allergic rhinitis and two asthma patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 65, 223, 1980
- Freeman, G.L.: Wheezing associated with respiratory tract infections in children. The role of specific infectious agents in allergic respiratory manifestations. *Clin. Pediatr.* 5, 586, 1966
- Freeman, G.L., S. Johnson: Allergic diseases in adolescents. *Am. J. Dis. Child.* 107, 549, 1964
- Freeman, G.L., R.H. Todd: The role of allergy in viral respiratory tract infections. *Am. J. Dis. Child.* 104, 330, 1962
- Frick, O.L., D.F. German, J. Mills: Development of allergy in children. I. Association with virus infections. *J. Allergy Clin. Immunol.* 63, 228, 1979
- Geczy, A.F., A.L. de Weck, B.D. Schwartz, E.M. Shevach: The major histocompatibility complex of the guinea pig. I. Serologic and genetic studies. *J. Immunol.* 115, 1704, 1975
- Geczy, A.F., C.L. Geczy, A.L. de Weck: Histocompatibility antigens and genetic control of the immune response in guinea pigs. II. Specific inhibition of antigen-induced lymphocyte proliferation by anti-receptor alloantisera. *Europ. J. Immunol.* 5, 711, 1975
- Geczy, A.F., C.L. Geczy, A.L. de Weck: Histocompatibility antigens and genetic control of the immune response in guinea pigs. III. Specific inhibition of antigen-induced lymphocyte proliferation by strain-specific anti-idiotypic antibodies. *J. Exp. Med.* 144, 226, 1976
- Geczy, A.F., A.L. de Weck: Molecular basis of T cell dependent genetic control of the immune response in the guinea pig. *Progr. Allergy* 22, 147, 1977
- Gerrard, J.W., D.C. Rao, N.E. Morton: A genetic study of immunoglobulin E. *Am. J. Hum. Genet.* 30, 46, 1978
- Glaser, J.: The prevention of eczema. *J. Pediatr.* 66, 262, 1965
- Godfrey, R.C.: Asthma and IgE levels in rural and urban communities in Gambia. *Clin. Allergy* 5, 201, 1975

- Götze, O., H.J. Müller-Eberhard: The C3-activator system: an alternate pathway of complement activation. *J. Exp. Med.* 134, 905, 1971
- Goodfriend, L., J. Santilli, B. Schacter, W.B. Bias, D.G. Marsh: HLA-B7 cross-reacting group and human IgE-mediated sensitivity to ragweed allergen Ra 5. *Monogr. Allergy* 11, 80, 1977
- Goodman, H., M.E. Burr: Eczema in infancy and childhood. II. Theoretical considerations and some contributing factors. *Arch. Pediatr.* 54, 60, 1937
- Green, G.R., G.A. Koelsche, R.R. Kierland: Etiology and pathogenesis of chronic urticaria. *Ann. Allergy* 23, 30, 1965
- Gronemeyer, W.: Rhinopathia allergica einschließlich Pollinosis. In: Hornbostel, H., W. Kaufmann, W. Siegenthaler: *Innere Medizin in Praxis und Klinik*. 2. Aufl., Bd. III, S. 1228, Thieme, Stuttgart 1977
- Grundbacher, F.J.: Causes of variation in serum IgE levels in normal populations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 56, 104, 1975
- Gutmann, M.J.: L'influence de la constitution sur les manifestations des maladies allergiques. *Méd. et Hyg.* 9, 405, 1951
- Gutmann, M.J.: The influence of constitution on the manifestations of allergic diseases. In: Grumbach, A.S.: *Proceedings of the First International Congress for Allergy*. Karger, Basel 1952
- Haag, F.E.: Untersuchungen über allergische Erkrankungen. I. *Klin. Wschr.* 11, 1228, 1932
- Hahtela, T., F. Björkstén, M. Heiskala, I. Suoniemi: Skin prick test reactivity to common allergens in finnish adolescents. *Allergy* 35, 425, 1980
- Hahtela, T., M. Heiskala, I. Suoniemi: Allergic disorders and immediate skin test reactivity in finnish adolescents. *Allergy* 35, 433, 1980
- Hahtela, T., I. Jaakonmäki: Relationship of allergen-specific IgE antibodies, skin prick test and allergic disorders in unselected adolescents. *Allergy* 36, 251, 1981
- Hagy, G.W., G.A. Settipane: Risk factors for developing asthma and allergic rhinitis. A 7-year follow-up study of college students. *J. Allergy Clin. Immunol.* 58, 330, 1976
- Hald, E.: 200 cases of allergic nasal affections. *Acta Oto-Laryng.* 31, 23, 1943
- Halpern, S.R.: Prenatal and neonatal aspects of prophylaxis of allergic disease in children. *Ann. Allergy* 24, 273, 1966
- Hangarter, W.: Rheumatismus und Erblichkeit. *Z. Rheumaforsch.* 2, 1, 1939
- Hanhart, E.: Über die Vererbung von Anlagen zu Idiosynkrasien. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 46, 91, 1934
- Hanhart, E.: Erbklinik der Idiosynkrasien. *Dtsch. med. Wschr.* 60, 1110, 1163, 1757, 1799, 1877, 1916, 1993 (1934); *Dtsch. med. Wschr.* 62, 2006, 2050, 2084 (1936); *Dtsch. med. Wschr.* 63, 1753, 1791, 1827, 1877, 1912, 1937 (1937)

- Hanhart, E.: Allgemeine und besondere Bereitschaften. I. Erbkpathologie der sog. Entartungszeichen, der allergischen Diathese und der rheumatischen Erkrankungen. In: Just, G.: Handbuch der Erbkbiologie des Menschen. Bd. II, S. 537, Springer, Berlin 1940
- Hanhart, E.: Konstitutionsprobleme der Allergie. *Int. Arch. Allergy* 2, 243, 1951
- Hanhart, E.: Die Rolle der Erbfaktoren bei der Entstehung alimentären Allergien. *Int. Arch. Allergy* 3 (Suppl.), 68, 1952
- Hanhart, E.: Vererbung und Konstitution bei Allergie. In: Hansen, K.: Allergie. 3. Aufl., S. 169, Thieme, Stuttgart 1957
- Hanifin, J.M., B.R. Gottlieb: IgE inhibits T-cell rosette formation. *Clin. Res.* 22, 328, 1974
- Hanifin, J.M., W.C. Lobitz: Newer concepts of atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 113, 663, 1977
- Hansel, F.K.: Allergy of the nose and paranasal sinuses. Mosby, St. Louis 1936
- Hansen, K.: Allergie. 3. Aufl., Thieme, Stuttgart 1957
- Hansen, K., M. Werner: Lehrbuch der klinischen Allergie. Thieme, Stuttgart 1967
- Harnack, K., U. Lenz: Familienprognose beim endogenen Ekzem. *Derm. Mschr.* 156, 530, 1970
- Harwald, B., B. Hauge: A catamnestic investigation of danish twins. *Danish med. Bull.* 3, 150, 1956
- Haxthausen, H.: Untersuchungen über Cutanreaktionen bei Hautkrankheiten. *Arch. Derm. Syph.* 151, 85, 1926
- Haynal, A.: Zur familiären Häufigkeit der Atopien unter Berücksichtigung sozialer Auswahl-faktoren. *Archiv für klin. u. experiment. Dermatol.* 208, 637, 1959
- Helander, E.: The internist and allergic drug reactions. *Acta Allergol.* 19, 703, 1964
- Hellerström, S., H. Lidman: Studies of Besnier's prurigo (atopic dermatitis). *Acta Dermatovenereol.* 36, 11, 1956
- Hellgren, L.: The prevalence of some skin diseases and joint diseases in total population in different areas in Sweden. A preliminary report. In: *Proc. of the 12. Congr. of Derm.*, Vol. II, p. 1156, 1962
- Hellgren, L., K. Hersle: Acute and chronic urticaria. *Acta Allergol.* 19, 406, 1964
- Henderson, W.R., J.H. Shelhamer, D.B. Reingold, L.J. Smith, R. Evans III, M. Kaliner: Alpha-adrenergic hyper-responsiveness in asthma. *New Engl. J. Med.* 300, 642, 1979
- Henney, C.S., H.R. Bourne, L.M. Lichtenstein: The role of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate in the specific cytolytic activity of lymphocytes. *J. Immunol.* 108, 1526, 1972
- Herlitz, G.: Hereditary allergic constitution in recurrent catarrh of the upper respiratory tract in children. *Int. Arch. Allergy* 8, 221, 1956

- Higgins, M., J. Keller: Family occurrence of childhood respiratory disease and filial resemblance in ventilatory capacity. *J. Chron. Dis.* 28, 239, 1975
- His, W.: Diathesen in der inneren Medizin. *Verhandlungen des deutschen Kongresses für inn. Med.* 28, 36, 1911
- Hobday, J., M. Cak, K. Turner: A comparison of the immunoglobulins IgA, IgG and IgE in nasal secretions from normal and asthmatic children. *Clin. Experiment. Immunol.* 9, 577, 1971
- Hodek, B., V. Capírková: Die Rolle der Inhalationsallergene beim kindlichen Asthma bronchiale. *Allergie und Asthma* 7, 16, 1961
- Holgate, S.T., R.A. Lewis, K.F. Auster: Mast cell activation and secretion. In: Ring, J., G. Burg: *New trends in allergy*. p. 9, Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1981
- Holler, G.: Ulcus ventriculi seu duodeni in Pathogenese und Klinik des Asthma bronchiale. In: Letterer, E., W. Gronemeyer: *Verh. Dtsch. Ges. f. Allergie- u. Immun.forsch.*, Bd. I, S. 253, Schattauer, Stuttgart 1965
- Holma, B., J. Stockholm: Study on chronic non-specific lung diseases among children in relation to air pollution (Denmark). In: *Long-term programme in environmental pollution control in Europe. Chronic respiratory diseases in children in relation to air pollution. Regional office for Europe WHO* 1974
- Horak, F., M. Hussarek: Allergiker und Allergene in einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren. *Wien. klin. Wschr.* 88, 653, 1976
- Horak, F., S. Jäger: Die Erreger des Heufiebers. *Medizinisch-botanische Dokumentation der Pollenallergie*. Urban und Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore 1979
- Horak, F., R. Skoda-Türk: Ermittlung der Morbidität von Inhalationsallergien. *Wien. klin. Wschr.* 93, 87, 1981
- Horne, S., J.W. Gerrard: Serum IgE levels in 205 families: mode of inheritance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 55, 80, 1975
- Horneck, K.G.: Zur Eropathologie der allergischen Erkrankungen. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* 24, 161, 1940
- Huber, H.P.: Über Hauttests bei Asthmapatienten der Dermatologischen Universitätsklinik Zürich. In: *Comptes Rendus du 52me Congrès Européen d'Allergie*. p. 290, Bâle 1962
- Hugh-Jones, K.: IgA and atopy. *Clin. Allergy* 3, 476, 1973
- Huhti, E.: Prevalence of respiratory symptoms, chronic bronchitis and pulmonary emphysema in a finnish rural population. *Acta Tuberc. Scand. (Suppl.)* 61, 1, 1965
- Hussain, R., D.G. Marsh: Allergenic activity of a rapidly released basic component of short ragweed, Ra 6. *J. Allergy Clin. Immunol.* 63, 193, 1979
- Hyde, J.S., A.M. Saed: Acute bronchiolitis and the asthmatic child. *J. Asthma Res.* 4, 137, 1966

- Illig, L.: *Urtikaria und Quincke-Ödem*. In: Hornbostel, H., W. Kaufmann, W. Siegenthaler: *Innere Medizin in Praxis und Klinik*. 2. Aufl., Bd. III, S. 1234, Thieme, Stuttgart 1977
- Ishizaka, K.: Regulation of the IgE response. *Immunology* 80, 815, 1980
- Ishizaka, K., T. Ishizaka: Identification of gamma E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.* 99, 1187, 1967
- Ishizaka, T., K. Ishizaka: Biology of immunoglobulin E. Molecular basis of reaginic hypersensitivity. *Progr. Allergy* 19, 60, 1975
- Ishizaka, T., K. Ishizaka, D.H. Conrad, A. Froese: A new concept of triggering mechanisms of IgE-mediated histamine release. *J. Allergy Clin. Immunol.* 61, 320, 1978
- Ishizaka, T., C.M. Sian, K. Ishizaka: Complement fixation by aggregated IgE through alternate pathway. *J. Immunol.* 108, 848, 1972
- Ishizaka, T., K. Wicher, C.E. Arkesman: Distribution of immunoglobulins in palatine and pharyngeal tonsils. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 43, 801, 1972
- Jäger, L.: *Klinische Immunologie und Allergologie*. Fischer, Jena 1976
- Jaklin, R.H., S.W. Bender, F. Becker: Environmental factors in croup syndrome. *Z. Kinderheilk.* 111, 85, 1971
- Jech, J., J. Kaspar: Study on chronic respiratory diseases in children in relation to air pollution (Czechoslovakia). In: Long-term programme in environmental pollution control in Europe. Chronic respiratory diseases in children in relation to air pollution. Regional office for Europe (WHO) 1974
- Jensen, F.: Past history and skin reactions in allergic children. *Acta Allergol.* 9, 188, 1955
- Jillson, O.F., W.L. Curwen, B.R. Alexander: Problems of contact dermatitis in the atopic individual: with reference to neomycin and ragweed oil sensitivity. *Ann. Allergy* 17, 215, 1959
- Johansson, S.G.O.: Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet* 2, 951, 1967
- Johansson, S.G.O., H.H. Bennich: Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology* 13, 381, 1967
- Johansson, S.G.O., H.H. Bennich, T. Berg: The clinical significance of IgE. *Progr. Clin. Immunol.* 1, 100, 1972
- Johnstone, D.E., A.M. Dutton: Dietary prophylaxis of allergic disease in children. *New Engl. J. Med.* 274, 715, 1966
- Jones, H.E., Ch.W. Lewis, L. Mc Marlin: Allergic contact sensitivity in atopic dermatitis. *Acta Dermatol.* 107, 217, 1973
- Kümmerer, H.: *Allergische Diathese und allergische Erkrankungen*. Verlag J.F. Bergmann, München 1926, 1934
- Kümmerer, H.: *Allergische Krankheiten*. In: Mohr, L., R. Staehelin: *Handbuch der inneren Medizin*. Bd. VI, Teil 1, S. 338, Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1954
- Kümmerer, H., H. Michel: *Allergische Diathese und allergische Erkrankungen*. 3. Aufl., Verlag J.F. Bergmann, München 1956

- Kaiser, A.D.: Significance of the tonsils in the development of the child. *J. A. M. A.* 115, 1151, 1940
- Kaita, T.: Studies of bronchial asthma in children. I. Statistical observation of bronchial asthma in children. *Hiroshima J. Med. Sci.* 16, 163, 1967
- Kalff, M.W., W. Hijmans: Serum immunoglobulin levels in twins. *Clin. Exp. Immunol.* 5, 469, 1969
- Kaliner, M.: The cholinergic nervous system and immediate hypersensitivity. I. Eccrine sweat responses in allergic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 58, 308, 1976
- Kaliner, M.: Human lung tissue and anaphylaxis. I. The role of cyclic GMP as a modulator of the immunologically induced secretory process. *J. Allergy Clin. Immunol.* 60, 204, 1977
- Kaliner, M., R.P. Orange, K.F. Austen: Immunological release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis from human lung. IV. Enhancement by cholinergic and alpha adrenergic stimulation. *J. Exp. Med.* 136, 556, 1972
- Kalliola, H., A. Kasanen, T. Peltonen: Über die Verbreitung der allergischen Krankheiten bei der erwachsenen Bevölkerung Südwestfinlands. *Allergie und Asthma* 2, 251, 1956
- Kallós, P., L. Kallós-Deffner: Allergy and migraine. *Int. Arch. Allergy* 7, 367, 1955
- Kaposi, M.J.: Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. S. 483, Urban und Schwarzenberg, Berlin 1887
- Katsch, G.: Über Asthma bronchiale und Diabetes. In: Grumbach, A.S.: Proceedings of the First International Congress for Allergy. Karger, Basel 1952
- Katz, D.H.: Control of IgE antibody production by suppressor substances. *J. Allergy Clin. Immunol.* 62, 44, 1978
- Kaufman, H.S., J.R. Hobbs: Immunglobulin deficiencies in an atopic population. *Lancet* 2, 1061, 1970
- Kemp, A.S.: Relationship between the time of birth and the development of immediate hypersensitivity to grass-pollen antigens. *Med. J. Aust.* 1, 263, 1979
- Kerr, R.A.: Perennial allergic rhinitis. *Med. Clin. North Amer.* 32, 1375, 1948
- Kesten, B.M.: Allergic eczema. *New York J. Med.* 54, 2441, 1954
- Kiefer, M.: Nickel sensitivity: Relationship between history and patch test reaction. *Contact Dermatitis* 5, 398, 1979
- Kirstein, R.: Das Quincke-Ödem. *Allergologie* 1, 172, 1978
- Kissmeyer-Nielsen, F., A. Svejgaard, O. Fjeldborg, et al.: Scandiatransplant: Preliminary report of a kidney exchange program. *Transplant. Proc.* 3, 1019, 1971
- Kiviloog, J., L. Innell: The prevalence of bronchial asthma and chronic bronchitis in Uppsala, Sweden. *Scand. J. Respir. Dis.* 89 (Suppl.), 1, 1974

- Kleiner, H., J.A. Arkins, M. Lauwasser: Correlation between date of birth and pollen sensitivity. *Ann. Allergy* 34, 310, 1975
- Kley, W.: Die Bedeutung der Allergie in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. *Allergologie* 1, 105, 1978
- Kley, W., J.F. Herrmann: Allergie aus HNO-ärztlicher Sicht. *Allergologie* 1, 18, 1978
- Kochs, A.G.: Untersuchungen zur Konstitutions- und Erblichkeitsfrage bei der atopischen Dermatitis (Neurodermitis). *Arch. Derm. Syph.* 193, 363, 1951
- König, W., K. Theobald, G. Möller, P. Pfeiffer, A. Bohn: The IgE receptor. In: Ring, J., G. Burg: *New trends in allergy*. p. 21, Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1981
- Koivikko, A.: Childhood asthma in Finland. A survey of 559 patients. *Acta Allergol.* 29, 30, 1974
- Konrad, N.: Ausbreitung des Schockfragments bei Atopikern (Arbeitstitel). Dissertation, Berlin, in Vorbereitung
- Kontou-Karakitsos, K., J.E. Salvaggio, K.P. Mathews: Comparative nasal absorption of allergens in atopic and non atopic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 55, 241, 1975
- Korting, G.W.: Zur Pathogenese des endogenen Ekzems. Thieme, Stuttgart 1954
- Korting, G.W.: Das endogene Ekzem. In: Gottron, H.A., W. Schönfeld: *Dermatologie und Venerologie*. Bd. III, Teil 1, S. 549, Thieme, Stuttgart 1959
- Kunkel, G., C. Baumgarten: Grundlagen des Sensibilisierungsvorganges und Möglichkeiten der genetischen Kontrolle von Atemwegsasthmen. *Allergologie* 1, 187, 1978
- Lambert, H.P., H. Stern: Infective factors in exacerbations of bronchitis and asthma. *Brit. Med. J.* 3, 323, 1972
- Leder, L.-D.: The mast-cell: morphology and ontology. In: Ring, J., G. Burg: *New trends in allergy*. p. 2, Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1981
- Leeder, S.R., R.T. Conkhill, M.J. Wysocki, W. Holland, J.R.T. Colley: Influence of personal and family factors on ventilatory function of children. *Brit. J. Prev. Med.* 30, 219, 1976
- Leeuwen, A. van, H.R. Schuit, J.J. van Rood: Typing for MLC (LD). II. The selection of nonstimulator cells by MLC inhibition tests using SD-identical stimulator cells (MISIS) and fluorescence antibody studies. *Transplant. Proc.* 5, 1539, 1973
- Leicher, H.: Über allergische Rhinitis (ausschließlich des Heuschnupfens). *Z. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk.* 20, 238, 1928
- Lenz, F.: Die Bedeutung der Rassenhygiene für das deutsche Volk. In: Jaensch, W. Barth: *Konstitutions- und Erbbiologie in der Praxis der Medizin*. Leipzig 1934
- Leshowitz, S., F.C. Lowell: A comparison of the immunologic and physiologic responses of normal and allergic individuals. *J. Allergy* 32, 152, 1961

- Leskowitz, S., J.E. Salvaggio, H.J. Schwartz: An hypothesis for the development of atopic allergy in man. *Clin. Allergy* 2, 237, 1972
- Levine, B.B., A. Ojeda, B. Benacerraf: Studies on artificial antigens. III. The genetic control of the immune response to haptan poly-L-lysine conjugates in guinea pigs. *J. Exp. Med.* 118, 953, 1963
- Levine, B.B., N.M. Vaz: Effect of combinations of inbred strain, antigen and antigen dose on immune responsiveness and reagin production in the mouse. A potential mouse model for immune aspects of human atopic allergy. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 39, 156, 1970
- Levine, B.B., R.H. Stember, M. Fotino: Ragweed hay fever: Genetic control and linkage to HL-A haplotypes. *Science* 178, 1201, 1972
- Lewis, F.A., M.L. Rae, N.I. Lehmann, A.A. Ferris: A syncytial virus associated with epidemic disease of the lower respiratory tract in infants and young children. *Med. J. Aust.* 2, 932, 1961
- Lichtenstein, L.M., M.C. Conroy: The "releasability" of mediators from human basophils and granulocytes. *Excerpta Med. Int. Congr. Ser.* 414, 109, 1976
- Lobitz, W.C., C.J. Campbell: Physiologic studies in atopic dermatitis (disseminated neurodermitis). I. The local cutaneous response to intradermally injected acetylcholine and epinephrine. *Arch. Dermatol.* 67, 575, 1953
- Lowenstein, H., D.G. Marsh: Crossed immunoelectric analysis of ragweed pollen allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 61, 180, 1978
- Lunn, J.E., J. Knowleden, A.J. Handyside: Patterns of respiratory illness in Sheffield infant school children. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 21, 7, 1967
- Mailman, C.J., J.L. Miranda, A. Spock: Recurrent eczema herpeticum. *Arch. Dermatol.* 89, 815, 1964
- Malley, A., L. Baecher, D. Burger: The role of complement in allergen-reagin mediated histamine release from monkey lung tissue. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 136, 341, 1971
- Malten, K.E.: Nickel-allergic contact dermatitis and atopy. *Dermatologica* 142, 113, 1971
- Mancini, G., A.O. Carbonara, J.F. Heremans: Immunochemical quantities of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2, 235, 1965
- Marsh, D.G.: Allergy: A model for studying the genetics of human immune response. In: Johansson, S.G.O., K. Strandberg, B. Wnäs: Nobel Symposium No. 33: Molecular and biological aspects of the acute allergic reaction. p. 23, Plenum Press, New York - London 1976
- Marsh, D.G., W.B. Bias, S.H. Hsu, L. Goodfriend: Association of the HL-A7 cross-reacting group with a specific reaginic antibody response in allergic man. *Science* 179, 691, 1973
- Marsh, D.G., W.B. Bias, K. Ishizaka: Genetic control of basal serum immunoglobulin E level and its effect on specific reaginic sensitivity. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 71, 3588, 1974

- Marsh, D.G., W.B. Bias, J. Santilli, B. Schacter, L. Goodfriend: Ragweed allergen Ra 5: A new tool in understanding the genetics and immunochemistry of immune response in man. *Immunochemistry* 12, 539, 1975
- Marsh, D.G., L. Goodfriend, W.B. Bias: Basal serum IgE levels and HLA antigen frequencies in allergic subjects: I. Studies with ragweed allergen Ra 3. *Immunogenetics* 5, 217, 1977
- Marsh, D.G., W.B. Bias: Basal serum IgE levels and HLA antigen frequencies in allergic subjects: II. Studies in people sensitive to rye grass Group I and ragweed antigen E and of postulated immune response (Ir) loci in the HLA region. *Immunogenetics* 5, 235, 1977
- Marsh, D.G., G.A. Chase, L. Goodfriend, W.B. Bias: "Mapping" of postulated Ir genes within HLA by studies in allergic populations. *Monogr. Allergy* 11, 106, 1977
- Marsh, D.G., G.A. Chase, L.R. Freidhoff, D.A. Meyers, W.B. Bias: Association of HLA antigens and total serum immunoglobulin E level with allergic response and failure to respond to ragweed allergen Ra 3. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 76, 2903, 1979
- Marsh, D.G., S.H. Hsu, R. Hussian, D.A. Meyers, L.R. Freidhoff, W.B. Bias: Genetics of human immune response to allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 65, 322, 1980
- Martius, F.: *Krankheitsanlage und Vererbung*. Franz Deuticke, Berlin - Wien 1905
- Maternowsky, G.J., P.M. Kenneth: The prevalence of ragweed pollinosis in foreign and native students at a midwestern university and its implications concerning methods determining the inheritance of atopy. *J. Allergy* 33, 130, 1962
- Matthew, D.J., B. Taylor, A.P. Norman, M.W. Turner, J.F. Soothill: Prevention of eczema. *Lancet* 1, 321, 1977
- Matzdorff, P.: *Erblichkeitsfragen im Migränekreise*. *Nervenarzt* 13, 529, 1940
- Mayr, W.R., D. Bernoco, M. de Marchi, et al.: Genetic analysis and biological properties of products of the third SD (AJ) locus of the HL-A region. *Transplant. Proc.* 5, 1581, 1973
- Mc Conkle, L.P., R.G. Hodges, G.F. Badger, J.H. Dingle, W.S. Jordan: A study of illness in a group of Cleveland families. VIII. Relation of tonsillectomy to incidence of common respiratory disease in children. *New Engl. J. Med.* 252, 1066, 1955
- Mc Devitt, H.O., A. Chinitz: Genetic control of the antibody response: relationship between immune response and histocompatibility (H-2) type. *Science* 163, 1207, 1969
- Mc Intosh, K., E.F. Ellis, L.S. Hoffman, T.G. Lybass, J.J. Eller, V.A. Fulginiti: The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J. Pediatr.* 82, 578, 1973
- Mc Kee, W.D.: The incidence and familial occurrence of allergy. *J. Allergy* 38, 226, 1966
- Mc Nicol, K.N., H. Williams: Spectrum of asthma in children. I. Clinical and physiological components. *Brit. Med. J.* 4, 7, 1973

- Meltzer, S.J.: Bronchial asthma as a phenomenon of anaphylaxis. *J. A. M. A.* 55, 1021, 1910
- Menagh, F.R.: The results of treatment in bronchial asthma. *Ann. Clin. Med.* 5, 656, 1927
- Mercier, P., F. Anfosso-Capra, P. Autran, C. Boutin, J. Aubert, J. Charpin: *Génétique, système HLA et atopie*. *Lyon méd.* 10, 1371, 1974
- Mertz, J.C.: Tonsillectomy and respiratory illness in the populations of two communities in New York State. *Milbank Mem. Fund. Quart.* 32, 5, 1954
- Michel, H.: Die allergische Diathese. In: Filipp, G.: *Allergologie*. Bd. I, S. 11, Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing 1980
- Mickey, M.R., M. Kreisler, E.D. Albert, N. Tanaka, P.I. Terasaki: Analysis of HLA incompatibility in human renal transplants. *Tissue Antigens* 1, 57, 1971
- Miller, F.F.: History of drug sensitivity in atopic persons. *J. Allergy* 40, 46, 1967
- Milne, G.A.: The incidence of asthma in Lower Hutt. *N. Z. Med. J.* 70, 27, 1969
- Minor, T.E., J.W. Baker, E.C. Dick, A.N. de Meo, J.J. Oulette, M. Cohen, C.E. Reed: Greater frequency of viral respiratory infections in asthmatic children as compared with their nonasthmatic siblings. *J. Pediatr.* 85, 472, 1974
- Moro, E., L. Kolb: Über das Schicksal von Ekzemplkindern. *Möchr. Kinderheilk.* 9, 428, 1910
- Morris, J.A., R.E. Blount Jr., R.E. Savage: Recovery of a cytopathogenetic agent from chimpanzees with conyza. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 92, 544, 1956
- Mortensen, E.: Follow-up on children with asthmatic bronchitis with a view to the prognosis. *Acta Paediatr. Scand. (Suppl.)* 140, 122, 1963
- Mueller, R.E., D.L. Kehle, J. Plummer, S.H. Walker: The prevalence of chronic bronchitis, chronic airway obstruction, and respiratory symptoms in a Colorado city. *Am. Rev. Respir. Dis.* 103, 209, 1971
- Muranaka, M., H. Okumura, K. Takeda, K. Koizumi, H. Igarashi, H. Ninomiya, S. Suzuki: Population studies on drug hypersensitivities. *Acta Allergol.* 28, 50, 1973
- Neligan, G.A., H. Steiner, P.S. Gardner, J. Mc Quillin: Respiratory syncytial virus infection of the newborn. *Brit. Med. J.* 3, 146, 1970
- Nelson, T.: Constitution and allergic manifestations. *J. Allergy* 5, 124, 1933
- Nexmand, P.-H.: *Clinical studies of Besnier's prurigo*. Dissertation, Kopenhagen 1948
- Niermann, H.: Bericht über 230 Zwillinge mit Hautkrankheiten. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* 34, 483, 1958
- Niermann, H.: *Zwillingsdermatologie. Bericht über 553 Zwillingspaare*. Habilitationsschrift, Münster 1962

- Niermann, H.: Die Genetik der Allergodermien. In: *Comptes Rendus du 5ème Congrès Européen d'Allergie*. p. 50, Bâle 1962
- Oddo, M.L.: Remarques étiologiques sur le prurigo de Besnier (dermatite atopique à propos de 142 observations). *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* 65, 229, 1958
- Ogawa, M., S. Kochawa, C. Smith, K. Ishizaka, O.R. Intyre: Clinical aspects of IgE myeloma. *New Engl. J. Med.* 281, 1217, 1969
- Ogden, H.D.: Headache studies. Statistical dates. I. Procedure and sample distribution. *J. Allergy* 23, 58, 1952
- Ogra, P.L.: Effect of tonsillectomy and adenectomy on nasopharyngeal antibody response to poliovirus. *New Engl. J. Med.* 284, 59, 1971
- Ohnsonge, P.: Das Erscheinungsbild "Schnupfen" bei Pollenallergie. *Allergologie* 1, 23, 1978
- O'Keefe, E.S., F.M. Rackemann: Studies in asthma. *J. A. M. A.* 92, 883, 1924
- Okumura, K., T. Tada: Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat. III. Effect of thymectomy and splenectomy. *J. Immunol.* 106, 1019, 1971
- Olgivie, B.M., S.R. Smithers, R.J. Terry: Reagin-like antibodies in experimental infections of *Schistosoma Mansoni* and the passive transfer of resistance. *Nature* 209, 1221, 1966
- Offenkuch, W., U. Schmidt: Komplementsystem. In: Vorländer, K.O.: *Praxis der Immunologie*. Thieme, Stuttgart 1976
- Orange, R.P., W.G. Austen, K.F. Austen: Immunological release of histamine and slow-reacting substance of anaphylaxis from human lung. Modulation by agents influencing cellular levels of 3',5'-adenosine monophosphate. *J. Exp. Med.* 134, 1365, 1971
- Ongel, H.A., M.A. Lenoir, M. Bazaral: Serum IgG, IgA, IgM and IgE levels and allergy in Filipino children in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.* 53, 213, 1974
- Parker, C.W., S. Kennedy, A.Z. Eisen: Leucocyte and lymphocyte cyclic AMP response in atopic eczema. *J. Invest. Dermatol.* 68, 302, 1977
- Parrot, J.-L., A. Saindelle, J. Sayag: Enquête clinique sur l'hérédité du terrain allergique. In: *Comptes Rendus du 5ème Congrès Européen d'Allergie*. p. 57, Bâle 1962
- Pasternack, B., E. Sedlis: The prediction of asthma in infantile eczema: A statistical approach. *J. Pediatr.* 66, 164, 1965
- Paul, W.E., B. Benacerraf: Functional specificity of thymus-dependent lymphocytes. *Science* 195, 1293, 1977
- Payne, R., M.R. Rolfs: Feto-maternal leucocyte incompatibility. *J. Clin. Invest.* 37, 1756, 1958
- Pearson, R.S.B.: Natural history of asthma. *Acta Allergol.* 12, 277, 1958
- Pearson, R.S.B.: Asthma in Barbados. *Clin. Allergy* 3, 289, 1973
- Pearson, D.J., D.L.J. Freed, G. Taylor: Respiratory allergy and month of birth. *Clin. Allergy* 7, 29, 1977

- Peipers, A.: Statistische Beiträge zur Klinik des Asthma bronchiale. Zschr. f. d. ges. physik. Therapie 39, 315, 1930
- Pelzer, R.: Zunahme der Therapieresistenz bei Atopikern (Arbeitstitel). Dissertation, Berlin, in Vorbereitung
- Peshkin, M.M.: The incidence and significance of eczema, urticaria and angioneurotic edema. Am. J. Dis. Child. 32, 862, 1926
- Pfandler, M. von: Über Wesen und Behandlung der Diathesen. Verhandlungen des deutschen Kongresses für inn. Med. 28, 36, 1911
- Pfandler, M. von: Allgemeine und besondere Bereitschaften. II. Erbpathologie der Diathesen. Betrachtet vom pädiatrischen Standpunkte. In: Just, G.: Handbuch der Erbiologie des Menschen. Bd. II, S. 640, Springer, Berlin 1940
- Phills, J.A., A.J. Harold, G.B. Whiteman, L. Perelmutter: Pulmonary infiltrates, asthma and eosinophilia due to *Ascaris Suum* infestation in man. New Engl. J. Med. 286, 965, 1972
- Pillier-Loriette, C., A. Marcelli-Barge, J. Dausset, I. Treich, P. Gervais, M. Raffard, E. Henocq, D. Berman, G. de Montis: Search for a correlation between familial allergy to cocksfoot pollen and HLA antigens. Monogr. Allergy 11, 61, 1977
- Pirquet, C. von: Allergie. Münch. med. Wschr. 53, 1457, 1906
- Plaut, M., L.M. Lichtenstein, E. Gillespie, C.S. Henney: Studies on the mechanism of lymphocyte-mediated cytotoxicity. IV. Specificity of the histamine receptor on effector T cells. J. Immunol. 111, 389, 1973
- Plaut, M., L.M. Lichtenstein, C.S. Henney: Properties of a subpopulation of T cells bearing histamine receptors. J. Clin. Invest. 55, 856, 1975
- Portier, P., Ch. Richet: De l'action anaphylactique de certains venins. C. R. Soc. Biol. 54, 170, 1902
- Praschnitz, C., H. Küstner: Studien über die Überempfindlichkeit. Zbl. Bakt. 86, 160, 1921
- Pürschel, W.: Klimatherapie allergischer Hauterkrankungen im Nordseereizklima. Therapiewoche, Heft 5, 494, 1975
- Purdy, M.J.: A long-term prognosis in infantile eczema. Brit. Med. J., 1366, 1953
- Rackemann, F.M.: Clinical allergy. Asthma and hay fever. New York 1931
- Rajka, G.: Prurigo Besnier (atopic dermatitis) with special reference to the role of allergic factors. I. The influence of atopic hereditary factors. Acta Dermatovenereol. 40, 285, 1960
- Rajka, G.: Delayed dermal and epidermal reactivity in atopic dermatitis (prurigo Besnier). II. Epicutaneous reactivity in atopic dermatitis. Acta Dermatovenereol. 47, 163, 1967
- Rajka, G., E. Skog: On the relation between drug allergy and atopy. Acta Allergol. 20, 387, 1965
- Rapin, E.: Des angioneuroses familiales. Rev. méd. de la Suisse rom. 27, pp. 649, 737, 809, 905; 1907
- Ratner, B.: Does heredity play a role in the pathogenesis of allergy? J. Allergy 8, 273, 1937

- Ratner, B.: The origin of allergy. *J. Pediatr.* 21, 123, 1942
- Ratner, B., D.E. Silberman, J. Greenburgh: Allergy in childhood. IV. Does heredity determine age of onset? *J. Allergy* 12, 272, 1941
- Ratner, B., C. Collins-Williams, S. Untracht: Allergic dermat-respiratory syndrome in children. *Am. J. Dis. Child.* 82, 666, 1951
- Ratner, B., D.E. Silberman: Allergy - its distribution and the hereditary concept. *Ann. Allergy* 9, 1, 1952
- Ratner, B., D.E. Silberman: Critical analysis of the hereditary concept of allergy. *J. Allergy* 24, 371, 1953
- Reed, Ch.E.: The failure of antepartum or neonatal exposure to grass pollen to influence the later development of grass sensitivity. *J. Allergy* 29, 300, 1958
- Reguera, G. de la, J.F. Inigo, A. Oehling: The importance of food sensitization in atopic dermatitis. *Dermatologica* 143, 288, 1971
- Rehsteiner, R.: Beiträge zur Kenntnis der Verbreitung des Heufiebers. Dissertation, Zürich 1926
- Reichenberger, M., H.J. Kruse: Katamnestiche Untersuchungen bei 216 Kranken mit Neurodermitis constitutionalis. *Z. Haut-Geschl.-Kr.* 47, 141, 1972
- Richards, M.H., R.M. Balyeat: The inheritance of allergy with special reference to migraine. *Genetics* 18, 129, 1933
- Ring, J.: Angewandte Allergologie. 1. Folge: Klinik und Einteilung allergischer Erkrankungen. *Münch. med. Wschr.* 123, Nr. 44, S. 66, 1981
- Ring, J.: Mechanismen der akuten allergischen Reaktion. *Münch. med. Wschr.* 123, Nr. 44, S. 1670, 1981
- Ring, J.: Atopic dermatitis: a disease of immuno-vegetative (autonomic) dysregulation. In: Ring, J., G. Burg: New trends in allergy. p. 237, Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1981
- Ring, J., D.A. Mathison, R. O'Connor: In vitro cyclic nucleotide responsivity of peripheral leucocytes and platelets in patients suffering from atopic dermatitis. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 65, 1, 1981
- Ring, J., R. O'Connor: In vitro histamine and serotonin release studies in atopic dermatitis. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 58, 322, 1979
- Ring, J., G. Lonsdorf, W. Schury, G. Burg: Bienen- und Wespenstich-Allergie. Klinik, Prophylaxe und Therapie. *Münch. med. Wschr.* 124, 587, 1982
- Rocklin, R.E.: Modulation of cellular-immune responses in vivo and in vitro by histamine receptor-bearing lymphocytes. *J. Clin. Invest.* 57, 1051, 1976
- Rood, J.J. van, J.G. Eernisse, A. van Leeuwen: Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature* 181, 1735, 1958
- Rooney, J.C., H.E. Williams: The relationship between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. *J. Pediatr.* 79, 744, 1971
- Rostenberg, A.: The role of contactants in infantile eczema. *J. Pediatr.* 66, 242, 1965

- Rowe, A.H.: Allergic migraine. *J. A. M. A.* 99, 912, 1932
- Rowe, D.S.: Radioactive single radial diffusion: a method for increasing the sensitivity of immunochemical quantification of proteins in agar gel. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 40, 613, 1969
- Rudolph, J.A.: Atypical allergic manifestations, their identification and treatment. *Milit. Surg.* 95, 52, 1944
- Rudzki, E., Z. Grzywa: Contact sensitivity in atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 1, 285, 1975
- Rüdiger, W.: Oto-rhinologische Erkrankungen in ihrer Beziehung zum Asthma. In: Ruppert, V. von: *Asthmafibel*. Schwarzeck, München 1974
- Ryder, L.P., E. Andersen, A. Svejgaard: HLA and disease registry. Third report. *Munksgaard, Copenhagen* 1979
- Saarinén, U.M., A. Backman, M. Kajosaari, M.A. Siimes: Prolonged breast-feeding as prophylaxis for atopic diseases. *Lancet* 2, 163, 1979
- Sachsse, H.: Über die Vererbung allergischer Krankheiten, insbesondere des Heuschnupfens. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* 22, 165, 1939
- Salvaggio, J.E., J.J.A. Cavanaugh, F.C. Lowell, S. Leshowitz: A comparison of the immunologic responses of normal and atopic individuals to intranasally administered antigen. *J. Allergy* 35, 62, 1964
- Salvaggio, J.E., S. Leshowitz: A comparison of the immunologic responses of normal and atopic individuals to parenterally injected, alum precipitated protein antigen. *Int. Arch. Allergy* 26, 264, 1965
- Salvaggio, J.E., H. Kayman, S. Leshowitz: Immunologic responses of atopic and normal individuals to aerosolized dextran. *J. Allergy* 38, 31, 1966
- Salvaggio, J.E., R.H. Waldman, M.H. Fruchtman, F.M. Wigley, J.E. Johnson III: Systemic and secretory antibody response of atopic and non-atopic individuals to intranasally administered tetanus toxoid. *Clin. Allergy* 3, 43, 1973
- Schade, H.: Allergische Krankheiten. In: Becker, P.E.: *Humangenetik, ein kurzes Handbuch*. Bdt. III, Teil 1, S. 551, Thieme, Stuttgart 1964
- Schade, H.: Vererbungs- und Konstitutionsprobleme. In: Hansen, K., M. Wöner: *Lehrbuch der klinischen Allergie*. S. 26, Thieme, Stuttgart 1967
- Scheppegrell, W.: Hay fever: Its cause and prevention. *J. A. M. A.* 66, 707, 1916
- Schliack, H.: Allergieprobleme in der Neurologie. *Med. Welt* 1, 1451, 1960
- Schmutzler, W., G. Pöhlte-Freundt, K. Rauch, W. Schoenfeld: Response to immunological or cholinergic stimulation of isolated mast cells from man, guinea pig and rat. *Monogr. Allergy* 14, 288, 1979
- Schnyder, U.W.: The importance of intracutaneous tests in various types of constitutional neurodermitis. *Int. Arch. Allergy* 11, 64, 1957
- Schnyder, U.W.: Neurodermitis - Asthma - Rhinitis. Eine genetisch-allergologische Studie. *Suppl. ad Acta Genet. Stat. Med.* 10, 1960, et *ad Int. Arch. Allergy* 17, 1960
- Schnyder, U.W.: Neurodermitis vom klinisch dermatologischen Standpunkt. *Acta Allergol.* 16, 463, 1961

- Schnyder, U.W.: Allergie und Genetik aus klinischen Sicht. In: Letterer, E., W. Gronemeyer: Allergie- und Immunitätsforschung. Verh. Dtsch. Ges. f. Allergie- u. Immun.forsch., Bd. III, S. 27, Schattauer, Stuttgart - New York 1970
- Schnyder, U.W., S. Borelli: Neurodermitis constitutionalis sive atopica. I. Teil: Nomenklatur, klinische Symptomatologie. In: Jadassohn, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Ergänzungswerk II/1, S. 228, Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1962
- Schuppli, R.: Über die Bedeutung des Hausstaubes als Ursache allergischer Krankheiten. Allergie und Asthma 7, 305, 1961
- Schwartz, B.D., W.E. Paul, E.M. Shevach: Guinea pig Ia antigens: functional significance and chemical characterization. Transplant. Rev. 30, 174, 1976
- Schwartz, D., R.H. Buckley: Serum IgE concentrations and skin reactivity to anti-IgE antibody in IgA-deficient patients. New Engl. J. Med. 284, 513, 1971
- Schwartz, M.: Heredity in bronchial asthma. A clinical and genetic study of 191 asthma probands and 50 probands with baker's asthma. Acta Allergol., Suppl. 2, 1952
- Sedlis, E.: Natural history of infantile eczema: Its incidence and course. J. Pediatr. 66, 158, 1965
- Serafini, U., U. di Nardo: Italy. In: Halpern, B.N., A. Holzer: 3ème congrès international d'allergologie. p. 876, Edit. Méd. Flammarion, Paris 1958
- Settipane, G.A., G.J. Newstead, G.K. Boyd: Frequency of Hymenoptera allergy in an atopic and normal population. J. Allergy Clin. Immunol. 50, 146, 1972
- Shearer, G.M.: Cell-mediated cytotoxicity to trinitrophenyl-modified syngeneic lymphocytes. Europ. J. Immunol. 4, 527, 1974
- Shearer, G.M., K.L. Melmon, Y. Weinstein, M. Sela: Regulation of antibody responses by cells expressing histamine receptors. J. Exp. Med. 136, 1302, 1972
- Shelhamer, J.H., D.D. Metcalfe, L.J. Smith, M. Kaliner: Abnormal beta adrenergic responsiveness in allergic subjects: Analysis of isoproterenol-induced cardiovascular and plasma cyclic AMP responses. J. Allergy Clin. Immunol. 66, 52, 1980
- Silbald, B., M. Turner-Warwick: Factors influencing the prevalence of asthma among first degree relatives of extrinsic and intrinsic asthmatics. Thorax 34, 332, 1979
- Siegal, S., J. Herzstein: Atopy and diabetes mellitus. J. Allergy 25, 25, 1954
- Simon, G., W.S. Jordan: Infectious and allergic aspects of bronchiolitis. J. Pediatr. 70, 533, 1967
- Skotzek, B.: Ausbreitung des Allergenspektrums bei Atopikern (Arbeitstitel). Dissertation, Berlin, in Vorbereitung

- Smith, Ch.B., R.H. Purcell, J.A. Bellanti, R.M. Chanock: Protective effect of antibody to parainfluenza type 1 virus. *New Engl. J. Med.* 275, 1145, 1966
- Smith, F.S., K.M. Bain, M. Stallings: Infantile eczema. A study on one hundred and sixty cases. *J. A. M. A.* 97, 1291, 1931
- Smith, J.Montgomery, L.A. Knowler: Epidemiology of asthma and allergic rhinitis. I. In a rural area. II. In a university-centered community. *Am. Rev. Respir. Dis.* 92, 16, 1965
- Smith, J.Morrison: Asthma in school children. *Int. Arch. Allergy* 8, 167, 1956
- Smith, J.Morrison: Prevalence and natural history of asthma in school children. *Brit. Med. J.* 1, 711, 1961
- Smith, J.Morrison: Immune tolerance and pollen allergy. *Lancet* 1, 307, 1970
- Smith, J.Morrison: The changing prevalence of asthma in school children. *Clin. Allergy* 1, 51, 1971
- Smith, J.Morrison: Studies of the prevalence of asthma in childhood. *Allergol. Immunopathol.* 3, 127, 1975
- Smith, J.Morrison, V.H. Springett: Atopic disease and month of birth. *Clin. Allergy* 9, 153, 1979
- Smith, J.W., J.E. Johnson III, L.E. Cluff: Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. II. An evaluation of penicillin allergy. *New Engl. J. Med.* 274, 998, 1966
- Smith, L.J., J.H. Shelhamer, M. Kaliner: Cholinergic nervous system and immediate hypersensitivity. II. An analysis of pupillary responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 66, 374, 1980
- Solheim, B.G., E. Thorsby: Evidence of a third HL-A locus. *Transplant Proc.* 5, 1579, 1973
- Sommer, M.: *Neurodermitis constitutionalis infantum und Dermatitis seborrhoides*. Dissertation, München 1959
- Soothill, J.F.: Immunodeficiency and allergy. In: Brent, L., J. Holborow: *Progress in Immunology II*. Vol. 5, p. 183, North-Holland Publishing Company, Amsterdam - Oxford 1974
- Spaich, D., M. Ostertag: Untersuchungen über allergische Erkrankungen bei Zwillingen. *Z. menschl. Vererb.- u. Konsit.-Lehre* 19, 731, 1936
- Spain, W.C., R.A. Cooke: Studies in specific hypersensitiveness. IX. The familial occurrence of hay fever and bronchial asthma. *J. Immunol.* 9, 521, 1924
- Springett, V.H.: Epidemiology of asthma. *Acta Allergol.* 26, 475, 1971
- Stember, R.H., B.B. Levine: Prevalence of allergic diseases, penicillin hypersensitivity, and aeroallergen hypersensitivity in various populations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 51, 100, 1973
- Stiffler, W.C.: A 21 year follow-up of infantile eczema. *J. Pediatr.* 66, 166, 1965
- Stiffler, W.C., E. Sedlis: Some challenge studies with foods. *J. Pediatr.* 66, 235, 1965

- Stiles, K.A., E.J. Johnston: A study of the inheritance of respiratory allergies. *J. Allergy* 17, 11, 1946
- Stix, E.: Pollenkalender: Regionale und jahreszeitliche Verbreitung der Pollen. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1981
- Strannegard, I.-L., Ö. Strannegard: Increased sensitivity of lymphocytes from atopic individuals to histamine-induced suppression. *Scand. J. Immunol.* 6, 1225, 1977
- Strümpell, A. von: Über das Asthma bronchiale und seine Beziehungen zur sogenannten exsudativen Diathese. *Med. Klin.* 5, 889, 1910
- Suoniemi, I., F. Björkstén, T. Haastela: Dependence of immediate hypersensitivity in the adolescent period on factors encountered in infancy. *Allergy* 36, 263, 1981
- Szentivanyi, A.: The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 42, 203, 1968
- Tachau, P.: Problems of so-called infantile eczema. *Acta Dermatovenereol.* 20, 42, 1939
- Tada, T.: Regulation of reaginic antibody formation in animals. *Progr. Allergy* 19, 122, 1975
- Tauben, A.I., M. Kaliner, D.J. Stechschulte, K.F. Austen: Immunologic release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis from human lung. V. Effect of prostaglandins on release of histamine. *J. Immunol.* 111, 27, 1973
- Taylor, B., A.P. Norman, H.A. Ongel, C.R. Stokes, M.W. Turner, J.F. Soothill: Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy. *Lancet* 2, 111, 1973
- Taylor, G.: IgG and secretory IgA antibodies in seasonal allergic rhinitis. *Clin. Allergy* 3, 475, 1973
- Teodori, U.: Le problème phénotypique des maladies allergiques. In: *Comptes Rendus du 5ème Congrès Européen d'Allergie.* p. 40, Bâle 1962
- Terasaki, P.I., M.R. Mickey: HL-A haplotypes of 32 diseases. *Transplant. Rev.* 22, 105, 1975
- Tips, R.L.: A study of the inheritance of atopic hypersensitivity in man. *Am. J. Hum. Genet.* 6, 328, 1954
- Tomasi, T.B., H.M. Grey: Structure and function of immunoglobulin A. *Progr. Allergy* 16, 81, 1975
- Toyama, T., Y. Tomono: Pulmonary ventilatory capacity of school children in a heavily air-polluted area. *Jap. J. Public Health* 8, 659, 1961
- Turk, A., L.M. Lichtenstein, P.S. Norman: Nasal secretory antibody to inhaled allergens in allergic and non-allergic patients. *Immunology* 19, 85, 1970
- Unger, A.H., L. Unger: Migraine is an allergic disease. *J. Allergy* 23, 429, 1952
- Urbach, E.: Analysis of 452 asthmatic ward cases. *Internat. Clin.* 4, 89, 1940
- Varekamp, H., R. Voorhorst: Age and sex in atopic and non-atopic asthma. *Acta Allergol.* 18, 69, 1969

- Varonier, H.S.: Prevalence of allergy among children and adolescents in Geneva, Switzerland. *Respiration* 27, 115, 1970
- Vaz, N.M., B.B. Levine: Immune response of inbred mice to repeated low doses of antigen: relationship to histocompatibility (H-2) type. *Science* 168, 852, 1970
- Venencie, P.Y., B. Lebel, J.H. Saurat: Histamine release in atopic dermatitis of childhood. In: Ring, J., G. Burg: New trends in allergy. p. 224, Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1981
- Verschuer, O. von: Genetik des Menschen. Urban und Schwarzenberg, München - Berlin 1959
- Vogel, F.: Genetische Faktoren bei Allergien, insbesondere bei dem atopischen Formenkreis. In: Letterer, E., W. Gronemeyer: Allergie und Immunitätsforschung. Verh. Dtsch. f. Allergie- u. Immun.forsch., Bd. III, S. 15, Schattauer, Stuttgart - New York 1970
- Voorhorst, R., J.C.M. Grosfeld, J. de Vries, J.P. Kuiper: Development of the atopic syndrome in a group of patients with (atopic) constitutional dermatitis. *Acta Allergol.* 18, 60, 1963
- Wahla, A., T. Cohen: Chrome sensitivity in Israel. *Contact Dermatitis* 5, 101, 1979
- Wahlberg, J.E.: Nickel allergy and atopy in hairdressers. *Contact Dermatitis* 1, 161, 1975
- Walczyński, Z.: A trial of assessment of the role of thyroid hormone in allergic conditions in children. *Allergie und Asthma* 15, 336, 1969
- Walker, C.H.: Migraine and its relationship to hypertension. *Brit. Med. J.* 2, 1430, 1959
- Wassermann, S.I.: The mast cell: Its diversity of chemical mediators. *Int. J. Dermatol.* 19, 7, 1980
- Weck, A.L. de: HLA and allergy. *Monogr. Allergy* 11, 3, 1977
- Wedler, E.: Zur Häufigkeitsverteilung der auslösenden Allergene des Asthma bronchiale im Kindesalter in Abhängigkeit von Geschlecht und Altersstufe. *Allergie und Asthma* 15, 330, 1969
- Wedler, E.: Allergie und Heredität. *Allergie und Asthma* 15, 339, 1969
- Wemmer, U., G. Spelger, Ch. Kirschner: Laryngotracheobronchitis und Luftverschmutzung durch SO₂. *Msschr. Kinderheilk.* 124, 241, 1976
- Wereide, K.: Neomycin sensitivity in atopic dermatitis and other eczematous conditions. *Acta Dermatoven.* 50, 114, 1970
- Wide, L., J. Porath: Radioimmunoassay of proteins with the use of sephadexcoupled antibodies. *Biochem. Biophys. Acta* 130, 257, 1966
- Wide, L., H. Bennich, S.G.O. Johansson: Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 2, 1105, 1967
- Wiener, A.S., J. Zieve, J.H. Fries: The inheritance of allergic disease. *Ann. Eugen.* 7, 141, 1936
- Williams, D.A.: Great Britain. In: Halpern, B.N., A. Holtzer: 3ème congrès international d'allergologie. p. 931, Edit. Méd. Flammarion, Paris 1958

- Williams, H., K.N. Mc Nicol: Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study. *Brit. Med. J.* 4, 321, 1969
- Winkenwender, W.R., L.N. Gay: Perennial allergic rhinitis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 61, 90, 1937
- Wise, F., M.B. Sulzberger: Editorial Comment on Ormsky O.S.: Neurodermitis and Lichenification. In: *Year Book of Dermatology and Syphilology.* Chicago 1933
- Wittig, H.J., J. Glaser: The relationship between bronchiolitis and childhood asthma. A follow-up study of 100 cases of bronchiolitis in infancy. *J. Allergy* 30, 19, 1959
- Wolff-Eisner, A.: *Das Heufieber, sein Wesen und seine Bedeutung.* Lehmann, München 1906
- Woodward, F.D., O. Swineford: Allergic rhinitis. *Arch. Oto-Laryng.* 34, 1123, 1941
- Wüthrich, B.: Zur Immunpathologie der Neurodermitis constitutionalis. Eine klinisch-immunologische Studie mit besonderer Berücksichtigung der Immunglobuline E und der spezifischen Reagine im zeitlichen Verlauf. Huber, Bern - Stuttgart - Wien 1975
- Wüthrich, B.: Pollinosis des Kindes als Prototyp einer atopischen Krankheit. *Mscr. Kinderheilk.* 124, 702, 1976
- Wüthrich, B.: Immunologische Befunde bei endogenem Ekzem. In: Konting, G.W.: *Dermatologie in Praxis und Klinik.* Bd. II, S. 1173, Thieme, Stuttgart 1980
- Yoo, T.J., R.J. Flink, J.S. Thompson: The relationship between HLA-A antigens and lymphocyte response in ragweed allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 57, 25, 1976
- Yoo, T.J., C.Y. Kuo, J.S. Thompson: A family study of HLA antigen and In gene linkage in ragweed and dust allergy. *Monogr. Allergy* 11, 89, 1977
- Zapletal, A., J. Jech, T. Paul, M. Šamánek: Pulmonary function studies in children living in an air-polluted area. *Am. Rev. Respir. Dis.* 107, 400, 1973
- Zimmermann, E.: Die Übersterblichkeit des männlichen Geschlechts. *Med. Klinik* 76, 729, 1981
- Zweiman, B., W.F. Schoenwetter, J.E. Pappano Jr., B. Tempest, E.A. Hildreth: Patterns of allergic respiratory disease in children with a past history of bronchiolitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 48, 283, 1971

Lebenslauf

Am 16.10.1952 wurde ich, Herbert Meyer, als Sohn des Maschinenschlossers Christel Meyer und seiner Frau Olga, geb. Wirschke, in Altencelle (Kreis Celle) geboren.

Ich wurde im April 1959 in Altencelle eingeschult, besuchte nach dem Umzug meiner Familie ab November 1959 die Volksschule in Uetze (Kreis Hannover) und wechselte im April 1963 auf das dortige Gymnasium über, wo ich nach Absolvierung des neusprachlichen Zweigs der Oberstufe im Mai 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Ab 1.6.1971 leistete ich Wehrdienst beim 2. und 3. Pz.Art.Btl. 35 in Dödelstorf (Kreis Gifhorn), anschließend ab 6.3.1972 Zivildienst an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Peine.

Zum WS 1972/73 nahm ich an der Philipps-Universität Marburg das Studium der Medizin auf und legte dort am 2.5.1979 die Ärztliche Prüfung ab.

Nach Erhalt der Approbation als Arzt am 1.8.1979 wechselte ich zum SS 1980 an die Freie Universität Berlin, um mich mit rechts-, sozial- und sportmedizinischen Fragestellungen sowie mit Problemen der Prävention und Rehabilitation in verschiedenen medizinischen Bereichen zu beschäftigen. Ab Frühjahr 1981 traten im Rahmen dieser Dissertationsarbeit Themen aus dem Gebiet der Allergologie in den Mittelpunkt meines Interesses.

